THESIS

1913

GRONINGEN

CHLOORRETENTIE BIJ KOORTSIGE ZIEKTEN

I. SNAPPER

Unclassed Thesis

CHLOORRETENTIE BIJ KOORTSIGE ZIEKTEN

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/chloorretentiieb0000isid

CHLOORRETENTIE BIJ KOORTSIGE ZIEKTEN

*

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE

RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. J. H. KERN,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,

TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN,

op VRIJDAG 23 MEI 1913,

DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR

ISIDORE SNAPPER,

GEBOREN TE AMSTERDAM

FIRMA I. OPPENHEIM. — 1913. — GRONINGEN.

AAN MIJNE OUDERS
EN MIJNE VROUW.

Bij het beëindigen van dit proefschrift voel ik mij allereerst gedrongen, U, Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren van de Amsterdamsche Universiteit te danken, voor het vele, dat ik U verschuldigd ben. Enkelen Uwer ben ik bijzonder verplicht voor de directe belangstelling, welke een grooten invloed heeft gehad op mijn levensloop.

Hooggeleerde HAMBURGER, *Hooggeachte Promotor. Het jaar, dat ik onder Uwe leiding werkzaam mocht zijn, zal voor mij steeds vol aangename herinneringen blijven. Niet alleen als chef en leermeester, doch ook als vriend zijt gij zooveel voor mij geweest, dat ik U, op deze plaats althans, er niet voldoende voor kan bedanken.*

Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH. *Zonder Uw hulp was het bewerken van dit proefschrift bijna onmogelijk geweest. Dat ik bovendien onder Uw leiding op zoo aangename wijze in het Laboratorium der Kliniek mocht werkzaam zijn, geeft mij dubbele reden tot dankbaarheid.*

Hooggeleerde KOUWER. *Ook al was de tijd, welken ik in Uw Kliniek kon doorbrengen, kort, veel heb ik bij U geleerd. Uw werklust en ijver zullen mij steeds tot voorbeeld strekken.*

Zeergeleerde MENKO. *Van af het begin tot aan het einde van mijn studietijd, waart gij mij steeds een waar vriend. Met raad en daad hebt gij mij bijgestaan en diep besef ik, dat ik, zoo aan iemand, dan vooral aan U zeer veel te danken heb.*

INHOUD.

Aanleiding tot het onderzoek. Gedachtengang. Voornaamste resultaten . . . . . 1—8

HOOFDSTUK I.

Een en ander uit de litteratuur der chloorretentie . . . . . 9—49

a. Zoutloos dieet en chloorretentie . . . . . 9—13

b. Geschiedenis van de chloorretentie bij koortsige ziekten . . . . . 13—15

c. Klinische bijzonderheden . . . . . 15—17

d. Verband tusschen de uitscheiding van de chloriden en de overige bestanddeelen van de urine 17—18

e. Is de chloorretentie bij koortsige ziekten afhankelijk van het hongerdieet? . . . . . 18—19

f. Is de chloorretentie bij koortsige ziekten afhankelijk van de waterretentie? . . . . . 19—24

g. Wordt de chloorretentie bij de pneumonie veroorzaakt door de NaCl-ophooping in het exsudaat? . . . . . 24—26

h. Verlaat het NaCl tijdens de koortsige ziekten het lichaam op een andere wijze dan door de urine? . . . . . 26—29

i. Zijn veranderingen in de nieren de oorzaak van de chloorretentie? . . . . . 29—33

j. De chloorretentie zou ontstaan, doordat de ophooping van stofwisselingsproducten in het bloed, het chloor in de weefsels zou drijven . 33—38

k. Staat de chloorretentie in verband met vasomotorische stoornissen? . . . . . 38—41

l. Is tijdens de koorts het chloor van het bloed in een niet-diffusibele verbinding aanwezig? . 41—43

m. Chloorretentie toegeschreven aan de behoefte aan katalysatoren van het organisme . . . 43—44
n. Moeilijkheden bij het langs experimenteelen weg veroorzaken van chloorretentie . . . 44—45
o. Waar blijft het geretineerde NaCl? . . . 45—47
p. Gevolgtrekkingen . . . . . 47—49

HOOFDSTUK II.

Methoden der chloorbepalingen . . . . . 50—57

HOOFDSTUK III.

Is een niet-diffusibele chloorverbinding de oorzaak van de chloorretentie? . . . . . 57—61

HOOFDSTUK IV.

Is nephritis de oorzaak van de chloorretentie? 62—76

HOOFDSTUK V.

Is de zuurvergiftiging, welke volgens sommigen de koorts vergezelt, de reden van de chloorretentie? . . . . . 77—101

HOOFDSTUK VI.

Invloed van intraveneuze zuurinjecties op het alkaligehalte van het serum en op de chloorverdeeling over bloedlichaampjes en serum . 102—114

HOOFDSTUK VII.

Chloorverschuiving in vitro van serum naar bloedlichaampjes en omgekeerd onder invloed van zuren en zouten . . . . . 115—116
a. Bevestiging van het feit, dat onder invloed van zuren, water en chloor uit het serum naar de bloedlichaampjes gaan . . . . . 116—121
b. De vroegere — zuiver osmotische — verklaring van de chloorverschuiving onder invloed van zuren . . . . . 121—123
c. Voor welke stoffen zijn de dierlijke cellen permeabel? . . . . . 123—130
d. Een nieuw argument voor de permeabiliteit van de roode bloedlichaampjes voor anorganische stoffen wordt gevonden in de verdeeling

van het chloor van het bloed over bloedlichaampjes en serum . . . . . 130—140
e. De lipoïd-theorie is in haar oorspronkelijken vorm niet te handhaven . . . . . 141—143
f. De oorspronkelijke verklaring voor de chloorverschuiving in het bloed onder invloed van H_2SO_4, wordt niet gesteund door de chloorverschuiving, welke in het bloed door Na_2SO_4 veroorzaakt wordt . . . . . 143—151
g. Ook de chloorverschuivingen, welke ontstaan, indien tegelijk H_2SO_4 en Na_2SO_4 worden toegevoegd, zijn niet volgens de oude theorie te verklaren . . . . . 151—156
h. Door het toevoegen van zuur worden de regels, volgens welke de osmotische verschuivingen verloopen, gewijzigd. Er komt een veranderde permeabiliteit . . . . . 157—159
i. Door lipolytica wordt de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes niet gewijzigd . . . 159—163
j. Reeds a priori is het waarschijnlijk, dat lipolytica geen, doch zuren wel een invloed op de permeabiliteit voor anorganische ionen kunnen uitoefenen . . . . . 163—166

HOOFDSTUK VIII.

De chloorverschuiving, welke in menschenbloed door toevoegen van zouten veroorzaakt wordt, wijkt af van de chloorverschuiving, welke in het bloed van verschillende dieren onder dezelfde omstandigheden wordt waargenomen . 167—183

HOOFDSTUK IX.

Chloorverschuiving onder invloed van achloriden in het bloed van patienten met chloorretentie . . . . . 183—195

ALGEMEENE CONCLUSIES . . . . . 196—198

AANHANGSEL.

Verband tusschen water- en chloorretentie.

Aanleiding tot het onderzoek.

Gedachtengang. — Voornaamste resultaten.

Sinds in de jaren 1840—1850 de chloorretentie bij koortsige ziekten beschreven werd, hebben vele onderzoekers getracht dit verschijnsel te verklaren. Het feit, dat de belangstelling voor dit symptoom in de laatste 20 jaar sterk is toegenomen, mag men zeker grootendeels toeschrijven aan de nauwkeuriger studie, waaraan ook pas sinds betrekkelijk korten tijd de stofwisseling van de anorganische bestanddeelen van het lichaam onderworpen is. Niet zonder eenige teleurstelling moet men echter toegeven, dat de resultaten dezer nauwkeurige onderzoekingen, de verklaring van de retentie der chloriden bij koortsige ziekten niet hebben kunnen brengen. En nog steeds blijkt uit de verscheidenheid der uiteenloopende hypothesen omtrent de chloorretentie, dat een in alle opzichten bevredigende verklaring niet gevonden is.

Integendeel, zooveel vragen zijn te dien opzichte nog onbeantwoord gebleven, dat een nieuwe poging, dieper in het wezen van dit proces door te dringen, gerechtvaardigd schijnt.

Het uitgangspunt daartoe vormden de onderzoekingen van Hamburger over den invloed van CO_2 en andere zuren op de verdeeling der bloedbestanddeelen over bloedlichaampjes en bloedserum.

Uit deze onderzoekingen was o. a. gebleken, dat toevoegen van sporen van een zuur, een chloorverplaat-

sing teweeg bracht van het serum naar de bloedlichaampjes.

In een onlangs verschenen verhandeling stelt dezelfde schrijver zich nu de vraag, of genoemd verschijnsel niet dienstbaar gemaakt zou kunnen worden aan de verklaring der chloorretentie bij koortsige ziekten.

Over het algemeen toch is men van oordeel, dat bij koortsige ziekten zuren in het lichaam gevormd worden.

Volgens den schrijver zou men zich dan slechts hebben voor te stellen, dat deze zuren een overgang van chloor uit het plasma naar de bloedlichaampjes en andere lichaamscellen bewerkten, waar het chloor dan werd vastgelegd.

Deze voorstelling had veel aanlokkelijks, daar de schrijver de bij gedefibrineerd bloed waargenomen chloorverschuiving en andere daarmede gepaard gaande verschijnselen, ook bij bloed vóór de stolling, dus bij levend bloed, had geconstateerd. Ook bij de met warm bloed doorstroomde geëxstirpeerde nier had hij overeenkomstige en door alkali omkeerbare veranderingen gezien.

Bovendien had hij analoge chloorverschuivingen kunnen waarnemen, wanneer hij zuur voegde bij een suspensie van lever-, nier- of milt-cellen in serum. En ook hier waren de verschuivingen door toevoeging van alkali omkeerbaar.

Aanvankelijk scheen het alsof de behandeling van het vraagstuk vrij gemakkelijk zou zijn.

Wij hadden bij dieren koorts te veroorzaken en het chloorgehalte van het serum te onderzoeken vóór en gedurende de koorts.

Verwacht werd, dat tengevolge van de koorts het chloorgehalte van het serum zou afnemen en dat van de bloedlichaampjes stijgen. Tevens zou het alkaligehalte van het bloed tengevolge van de zuurvergiftiging moeten afgenomen zijn.

Behalve de bloedlichaampjes zouden ook de andere organen — bijv. de spieren — in dezelfde richting te onderzoeken zijn.

De ervaring leerde echter — sommige andere onderzoekers hadden dit vroeger ook reeds opgemerkt — dat het verwekken van koorts bij honden of konijnen, niet zeer eenvoudig is. En waar men er dan in slaagde, koorts te verwekken, daar was meestal de chloorretentie afwezig. Daarbij kwamen nog talrijke andere moeilijkheden, bijv. het feit dat de dieren zoo ziek zijn, dat ze niet eten of ook, dat ze wel eten, doch geen urine uitscheiden, en dergelijke meer.

Reeds spoedig waren wij dan ook verplicht het vraagstuk op andere wijze aan te vatten. Uitgaande van de overweging, dat bij koorts zuren worden gevormd, wilden wij eerst nagaan of het werkelijk mogelijk was, door *intraveneuze zuur-injecties* het chloorgehalte van het serum te doen dalen en het chloorgehalte van de bloedlichaampjes te doen stijgen.

HAMBURGER's resultaten te dien opzichte waren niet geheel beslissend geweest. Wel was het hem gelukt, genoemde chloorverschuiving bij het paard te weeg te brengen, doch bij het kalf niet. Dáár gaf zuurinjectie een chloorverschuiving juist in de tegengestelde richting, waarin de schrijver aanleiding vindt de wenschelijkheid uit te spreken, dat deze aangelegenheid nog eens nader worde onderzocht. In een vrij lange reeks

van proeven konden wij nu met zekerheid uitmaken, dat deze chloorverschuiving bij intraveneuze zuur-inspuiting bij hond, konijn en geit niet optreedt. Er moet dus in het lichaam van de genoemde dieren nog iets gebeuren, waardoor de door HAMBURGER gevonden verplaatsingen niet tot hun recht komen.

Wel konden wij waarnemen, dat bij de genoemde proeven het alkali-gehalte van het serum zich zoo gedroeg als HAMBURGER in vitro had kunnen opmerken.

Toen beproefden wij het vraagstuk op andere wijze te benaderen. In plaats van door intraveneuze injectie, voerden wij het zuur toe *per os* en bestudeerden dan de uitscheiding van het chloor.

Tot onze verwondering bleek daarbij echter, dat, wanneer men bij konijnen elken dag met de oesophagus sonde vrij groote hoeveelheden zuur toevoert, de chlooruitscheiding onveranderd blijft.

Gelijkluidende resultaten gaven *hongerproeven* bij konijnen. Zooals bekend is, gaat bij planteneters hongeren steeds gepaard met een zuurvergiftiging. Welnu, ook bij deze proeven was de chloorstofwisseling ongestoord.

Ten slotte bleek ook bij de diabetes, de typisch klinische zuurvergiftiging, de chloorstofwisseling geheel onveranderd.

Het was ons dus niet mogelijk om door middel van zuurvergiftiging een stoornis in de chloorstofwisseling te weeg te brengen. Doch al ware dit gelukt, dan zouden wij nog geen recht gehad hebben om zonder meer te besluiten, dat zulk een stoornis ook bij koortsige ziekten moest voorkomen. Immers in dit geval zou moeten vaststaan, dat alle koortsige ziekten

inderdaad met zuurvergiftiging gepaard gaan. Dit nu was niet het geval. Immers bij de bepaling van het alkali-gehalte van het serum bij een reeks normale menschen en koortspatienten konden wij duidelijke verschillen niet waarnemen.

Wij moesten hierin de meening van de minderheid der onderzoekers, die dit reeds vroeger hadden gezegd, bevestigen.

Zoo was dus de theoretische grondslag voor de hypothese, dat chloorretentie veroorzaakt wordt door een zuurvergiftiging, wankel geworden.

En de hypothese moest geheel opgegeven worden, toen het bovendien bleek, dat ook bij patienten met chloorretentie geen zuurvergiftiging kon worden geconstateerd.

Ondertusschen was het ons bij het bestudeeren van de litteratuur wenschelijk gebleken, drie reeds vroeger opgestelde hypothesen, nader te onderzoeken. Zij waren:

1°. Het chloor van het serum zou tijdens de koorts voor een groot gedeelte aan eiwit gebonden zijn en daarom niet uitgescheiden kunnen worden (zie pag. 41). Wij konden echter aantoonen, dat zoowel in normalen toestand als tijdens de chloorretentie, al het chloor van het serum in diffusibelen vorm, d.w.z. niet aan het eiwit gebonden, voorkomt.

2°. Een tweede hypothese, die eveneens een toetsing langs experimenteelen weg behoefde, was die, waarbij een insufficientie van de nieren voor de gebrekkige chloorafscheiding aansprakelijk gesteld werd. Wij hebben daarom aan de hand van nieuwe onderzoekingen nagegaan, welken rol de nieren bij de chloorretentie zouden kunnen spelen.

Het resultaat van dit onderzoek was, dat het ontbreken der chloriden in de urine van sommige koortspatienten, onmogelijk aan een afwijking in de nieren kan toegeschreven worden.

3°. Ook een derde hypothese, volgens welke de chloorretentie slechts het gevolg zou zijn van de waterretentie, welke tijdens de koorts voorkomt, bleek onjuist te zijn.

Wij waren in de gelegenheid verschillende patienten met chloorretentie waar te nemen, waarbij de wateruitscheiding tijdens de koorts even groot was als na de crisis. Toch werd tijdens de koorts geen, na de koorts rijkelijk chloor uitgescheiden.

Terwijl wij de zoo juist genoemde hypothesen nader onderzochten, kwam telkens weer de vraag bij ons naar voren, waarom geeft intraveneuze injectie van zuren evenmin als invoering van zuren per os, niet steeds de chloorverschuiving, die HAMBURGER in vitro, ook bij levend bloed, heeft waargenomen en die het uitgangspunt was geweest voor het ter hand nemen van het vraagstuk der chloorretentie. Zoo kwamen wij er toe, de verklaring van het mechanisme van HAMBURGER's grondexperiment zelf nog eens onder de oogen te zien.

Op grond van een groot aantal proeven zijn wij toen tot de conclusie gekomen, dat door inwerking van zuur op de roode bloedlichaampjes de permeabiliteit dier cellen voor chloor gewijzigd wordt.

Verder bleek, dat voor de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes van de verschillende diersoorten, bepaalde regels aan te geven waren; bij den mensch waren

deze regels zeer karakteristiek en *afwijkend van wat men bij de andere diersoorten vindt.*

Maar zou er dan misschien ook een onderscheid zijn waar te nemen tusschen de permeabiliteit bij den normalen mensch en bij den zieke?

Bij de meest verschillende zieken, waar de chlooruitscheiding normaal was, vonden wij de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes van den mensch ongestoord.

Bij alle koortsige ziekten met chloorretentie echter, welke onderzocht konden worden, was deze permeabiliteit voor chloor veranderd.

Dezelfde invloeden namelijk, welke bij het normale bloed, chloor uit de bloedcellen naar het bloedvocht dreven, veroorzaakten bij het bloed van *pneumonie-patienten een chloorbeweging in tegenovergestelde richting.*

Aangezien uit verschillende proeven van andere schrijvers blijkt, dat de permeabiliteit van verscheidene andere lichaamscellen met die der roode bloedlichaampjes overeenkomt, schijnt hiermede een fundamenteel feit vastgesteld te zijn.

Men kan zich nu voorstellen, dat, doordien bij de pneumonie de permeabiliteit der lichaamscellen veranderd is, het chloor, dat normaliter door de cellen aan de vochten afgegeven wordt, thans dezen weg niet kan gaan.

Hierdoor zou de chloor-armoede van het bloedserum en daardoor van de urine te verklaren zijn.

Wij meenen op deze wijze althans één der factoren in de genese van de chloorretentie te hebben aangewezen.

Dit is de chronologische volgorde van de verschillende proeven en beschouwingen, welke in de volgende

hoofdstukken zullen medegedeeld worden. Om bijzondere redenen moest bij de meer uitvoerige beschrijving die volgorde eenigszins gewijzigd worden.

Wij willen thans om niet te uitvoerig te worden hiermede besluiten en in dit proefschrift niet ingaan op andere resultaten, die wij bij dit onderzoek hebben verkregen. Zoo vonden wij, dat er bij den mensch een constante verhouding bestaat tusschen het choorgehalte van serum en bloedlichaampjes. Ook bestudeerden wij in een lange reeks proeven den invloed van het CO_2 op de chloorstofwisseling. Over deze onderzoekingen zullen elders mededeelingen worden gedaan.

HOOFDSTUK I.

Een en ander uit de litteratuur der chloorretentie.

Enkele kritische opmerkingen.

Bij het litteratuur-overzicht, dat de behandeling van een reeds zoo vaak bewerkt vraagstuk moet voorafgaan, is naar volledigheid niet gestreefd. In de opstellen van Hijmans van den Bergh, Hutchison, Von Hösslin en vooral van Garratt is nl. de litteratuur zeer uitvoerig behandeld. In de volgende bladzijden zal dus alleen nader ingegaan worden op de punten, die in deze opstellen niet behandeld zijn. De overige vragen zullen slechts in zeer algemeene trekken besproken worden.

a. *Zoutloos dieet en chloorretentie.*

Bij den normalen mensch wijkt de chloorstofwisseling op één punt belangrijk af van de stofwisseling der overige anorganische bestanddeelen.

De excreta van het menschelijk lichaam bevatten steeds een bepaalde hoeveelheid minerale stoffen. Een verarming van het organisme aan anorganische stoffen komt echter niet tot stand, omdat het voedsel zooveel minerale bestanddeelen bevat, dat dit verlies ruimschoots gecompenseerd wordt.

Ook chloriden vindt men steeds in de excreta.

Theoretisch berekend, is het keukenzoutgehalte van de voortbrengselen van planten- en dierenrijk, welke de mensch als voedsel gebruikt, groot genoeg om een chloorverarming van het organisme te verhinderen.

Praktisch schijnt dit echter niet voldoende te zijn. Immers, opzettelijk voegen verreweg de meeste menschen groote hoeveelheden keukenzout toe aan hun voedsel. De totale hoeveelheid chloriden (ongeveer 10—15 gr. NaCl per dag), welke opgenomen wordt, wordt echter elken dag weer door de nieren uitgescheiden.

Het schijnt dus alsof het opnemen dezer groote quantiteiten keukenzout eigenlijk overbodig is; voordeelen zou het niet brengen. Wellicht zou zelfs de grootere arbeid, welke de nieren door deze „Luxus-Konsumption" moeten verrichten, op den duur niet onverschillig zijn.

Langen tijd heeft men algemeen deze opvatting gehuldigd. Toch had LIEBIG [1]), de man, die het eerst den nadruk legde op het gewicht van de minerale stoffen in het algemeen voor de stofwisseling, reeds op het belang van een niet al te beperkten keukenzout-toevoer gewezen. Uit de proeven, welke hij en zijn leerlingen namen over het zoutlooze dieet in het algemeen, meende LIEBIG het belang van een zoutrijk dieet te mogen afleiden.

De proeven, waarop zijn tegenstanders zich vroeger steeds beriepen, zijn de onderzoekingen van KLEIN en VERSON [2]) over den invloed van het chloorvrije dieet op de chloor-uitscheiding.

VERSON onderwierp zich tweemaal gedurende 8 dagen aan een bijna chloorvrij dieet. Gedurende die perioden werd het chloorgehalte van urine en faeces nauwkeurig

[1]) Chemische Briefe. Bd. II. 1878.

[2]) Sitzungs-Bericht der Wiener Akademie für Wissenschaften. Bd. II. 1867.

bepaald. Ook werd eenmaal het chloorgehalte van het bloed onderzocht.

Uit de medegedeelde analyses blijkt, dat ook, wanneer nagenoeg geen chloriden meer met het voedsel worden toegevoerd, een vrij aanzienlijke hoeveelheid chloor met de urine wordt verwijderd. Er ontstaat dus een chloorverarming van het organisme. Men ziet dan ook dat, zoodra VERSON weer zijn gewoon dieet gaat gebruiken, een vrij aanzienlijke hoeveelheid NaCl wordt geretineerd, blijkbaar om dit zoutverlies weer aan te vullen.

Het belang van deze waarneming schijnen de schrijvers niet in te zien. Zij hechten blijkbaar meer waarde aan het feit, dat VERSON gedurende het zoutarme dieet zijn werk kon blijven verrichten. Daarom concludeeren zij, dat het zoutarme dieet geen slechte gevolgen na zich sleept.

Omgekeerd is het denkelijk belangrijker den nadruk te laten vallen op de waarneming, dat het lichaam het chloorverlies, dat met het zoutarme dieet gepaard gaat, zoo spoedig mogelijk weer aanvult. Hieruit blijkt, dat in het organisme steeds een zekere hoeveelheid NaCl in overmaat moet aanwezig zijn. Slechts noode doet het organisme afstand van dezen overmaat tijdens het chloorarme dieet. Indien eenigszins mogelijk, wordt deze overmaat weer aangevuld.

Dit is toch wel een aanwijzing voor de voorkeur, welke het niet-zoutarme dieet moet genieten boven het zoutarme. Zoo steunen deze proeven de meening van LIEBIG, terwijl zij gewoonlijk aangevoerd worden om het tegendeel aan te toonen!

Het is wellicht goed deze feiten even in

herinnering te brengen, nu het zoutarme dieet bij de behandeling van verschillende ziekten zoo op den voorgrond wordt geschoven. De groote voorstanders van deze behandelingswijze bevelen deze therapie aan als ongevaarlijk. Patienten met lichte afwijkingen moeten dit dieet jaren lang volhouden, ja, zelfs den gezonde zou het zoutarme dieet beschermen tegen een groot aantal gevaren. Volgens verschillende schrijvers (Richet, Bunge, Laufer) verliest het lichaam, indien in het geheel geen chloor wordt toegevoerd, elken dag 2 gram NaCl. Hieruit wordt geconcludeerd, dat, indien deze 2 gram slechts in het dagelijksch dieet aanwezig zijn, het organisme in chloor-evenwicht zou zijn.

Men vergete hierbij echter niet het resultaat van de boven aangehaalde proeven, een resultaat, dat door de veelvuldige nieuwere proeven over den invloed van het chloorarme dieet ontelbare malen bevestigd is: de chloor retentie, welke steeds op het chloor-arme dieet volgt.

Niemand zal den gunstigen invloed van het chloorarme dieet bij bepaalde ziekelijke toestanden ontkennen. *Het chloorarme dieet is echter een noodzakelijk kwaad, gelijk blijkt uit de hardnekkigheid en snelheid, waarmede het organisme de gevolgen van dit dieet te niet doet.*

Deze enkele woorden over de beteekenis van de NaCl-stofwisseling in het algemeen, zijn wellicht niet overbodig bij den aanvang eener bespreking van de chloorretentie bij pneumonie. De verdere bijzonderheden van dit gedeelte van de stofwisseling staan niet in onmiddelijk verband met deze vraag, behalve de samenhang van NaCl en water-stofwisseling. Hierop zal echter later uitvoerig moeten teruggekomen worden

bij de bespreking van de verschillende theorieën, welke over de oorzaak der chloorretentie bij koortsige ziekten opgesteld zijn.

b. *Geschiedenis van de chloorretentie bij koortsige ziekten.*

Het mag van algemeene bekendheid geacht worden, dat — moge ook bij andere koortsige ziekten een chloorretentie voorkomen — de pneumonie dit verschijnsel in de sterkste mate vertoont. Bijna in alle gevallen van croupeuze pneumonie, is deze retentie waar te nemen en vaak is zij zoo sterk, dat bijna geen spoor NaCl het lichaam verlaat.

Men verkeert bij de stofwisseling van de chloriden in de gunstige omstandigheid, dat het onderzoek der urine *alleen*, voldoende is om een beeld te krijgen van de hoeveelheid chloor, welke uit het lichaam verwijderd wordt. Normaliter zijn in de faeces slechts sporen chloor aan te toonen. Alleen wanneer sterke uraemische diarrheeën bestaan, is de mogelijkheid niet uitgesloten, dat belangrijke hoeveelheden chloor op deze wijze het lichaam verlaten. [1])

Deze eigenaardigheid was aan de oude klinici reeds bekend. Hierdoor was het mogelijk, dat zij uit het ontbreken der chloriden in de urine konden concludeeren tot een ophooping van de chloriden in het lichaam.

Het feit, dat tijdens de koorts de hoeveelheid chloor in de urine sterk afneemt, is, naar men meestal leest,

[1]) Javal C. R. Soc. Biologie. Bd. 55. 1903.
Schwenkenbecher und Inagaki, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 54 (1905) en 60 (1909) vonden ook bij typheuze diarrheeën slechts sporen chloriden in de faeces.

in 1850 door REDTENBACHER [1]) *ontdekt. Dit is echter niet juist. Reeds vóor hem vindt men, hier en daar in de litteratuur verspreid, enkele data aangaande de chloorretentie bij koortsige ziekten.*

In 1842 verscheen de „*Physiologische und Pathologische Anthropochemie mit Berücksichtigung der eigentlichen Zoöchemie*" van Dr. FRANZ J. SIMON. In de Engelsche vertaling van dit uitstekende werk, welke in 1845 en 1848 verscheen [2]), vindt men op pag. 147 Bd. II de volgende zinsnede: „The Urine, generally speaking, is deficient in salts during disease: our analyses show that the deficiency occurs at the expense of the chloride of sodium, the sulphates and phosphates taking only a small part in it. I have analysed urine in typhus which contained a mere trace of chloride of sodium." En als bewijs, dat de schrijver dit symptoom wel degelijk belangrijk vond, komt hij op pag. 182 nog eens erop terug. Gelijk uit de geciteerde zinsnede blijkt, schijnt SIMON ook niet te denken, dat hij iets nieuws vertelt met de vermelding van dit feit. Dit maakt het waarschijnlijk, dat reeds voor 1842 de chloorvermindering van de urine bij koortsige ziekten, zooal niet beschreven, dan toch bekend was.

Reeds in 1825 merkte PROUT [3]) op, dat een sterke Cl-vermindering van de urine vaak voorkwam in de

[1]) REDTENBACHER. Zeitschr. der K. K. Gesellschaft der Aerzte zu Wien. 1850.

[2]) Translated by GEORGE E. DAY. Printed for the Sydenham Society London.

[3]) PROUT. On Affections of the Urinary Organs. 1825 (cit. volgens GARRATT).

laatste dagen vóór den dood. In 1847 schreef HELLER [1]), dat hij het afnemen van het zoutgehalte van de urine bij pneumonie, pleuritis, phlebitis, pericarditis en typhus had waargenomen.

Men mag dus niet zeggen, dat de chloorretentie bij koortsige ziekten door REDTENBACHER is ontdekt. Deze onderzoeker wees er alleen op, dat de chloorretentie een *constant* voorkomend verschijnsel bij de croupeuze pneumonie is. *Dit was geen toevallige vondst* — gelijk de algemeen verbreide meening schijnt te zijn — doch zij is het resultaat van een onderzoek, dat door REDTENBACHER in 1846 op SKODA's kliniek verricht werd met een tweeledig doel. Eerstens wilde hij uitmaken of er een samenhang bestond tusschen het soortelijk gewicht van de urine en het zoutgehalte; bovendien wilde hij het zoutgehalte van de urine bij verschillende ziekten nagaan.

Zoo stuitte hij op het feit, dat bij toevoegen van een zilvernitraat-oplossing bij de urine van een pneumonicus, het normale dikke, witte neerslag ontbrak.

Bij het herhalen van deze proef bij andere gevallen van croupeuze pneumonie was iets dergelijks te constateeren.

c. *Klinische bijzonderheden.*

De nadere bestudeering van dit symptoom door de vele klinici, wier namen hier achtereenvolgens zullen worden genoemd, bracht een reeks bijzonderheden aan het licht. Allereerst bleek, dat noch uitgebreidheid van de locale ontsteking, noch intensiteit van de alge-

[1]) HELLER. Archiv f. phys. und pathol. Chemie und Mikroskopie. Bd. IV. 1847. (cit. volgens GARRATH).

meene infectie, een maatstaf konden vormen voor den graad van chloorretentie. Terwijl bij weinig uitgebreide exsudaten soms in het geheel geen chloor meer met de urine verwijderd wordt, wordt de chloorretentie bij andere zeer uitgebreide exsudaten een enkele keer niet waargenomen. En evenmin kan men een verband vinden tusschen de hoogte van de koorts of den ernst van den algemeenen toestand en de chloorretentie.

Op de dagen, dat de temperatuur het hoogste stijgt, kan de hoeveelheid chloor, welke uitgescheiden wordt, reeds wederom toenemen. En terwijl de onregelmatige en slappe pols reden tot ongerustheid geeft, kan de chloorretentie reeds voorbij zijn. Daarom heeft de al of niet gebrekkige eliminatie van het chloor geen prognostische beteekenis; wanneer langzamerhand weer grootere hoeveelheden chloor in de urine verschijnen, mag men niet een gunstigen ommekeer in het ziekteproces verwachten.

Meestal duurt de chloorretentie nog een of twee dagen na de crisis voort. Dan echter wordt in korten tijd al het chloor, dat tijdens de ziekte is opgespaard, uitgescheiden en spoedig is de normale chloorstofwisseling weer hersteld; de totale hoeveelheid chloor, die met het voedsel per dag wordt toegevoerd, vindt men dan in de urine terug.

Behalve bij de pneumonie vindt men de chloorretentie ook nog bij het acuut gewrichtsrheumatisme en bij den typhus exanthematicus, zij het ook niet zoo veelvuldig en niet zoo duidelijk uitgesproken als bij de croupeuze pneumonie. Bij den typhus abdominalis vindt men het symptoom vooral in den aanvang van de ziekte en bij andere koortsige ziekten komt het eigenlijk zelden in

sterke mate voor. Speciaal bij andere longafwijkingen vindt men — praktisch gesproken — nooit een chloorretentie.

Zoo is de diagnostische beteekenis van de chloorretentie gelegen in de waarschijnlijkheid, dat *een ziekte van de long, die dit symptoom duidelijk vertoont, waarschijnlijk een croupeuze pneumonie is. Als differentieel diagnosticum tusschen pneumonie en andere koortsige ziekten is dit symptoom niet te gebruiken.*

d. *Verband tusschen de uitscheiding van de chloriden en de overige bestanddeelen van de urine.*

Het ligt voor de hand na te gaan, in hoeverre de uitscheiding van de andere bestanddeelen van de urine bij de pneumonie lijdt.

Vooral de phosphor-excretie is herhaaldelijk en nauwkeurig nagegaan. Mogen ook belangrijke conclusies getrokken zijn uit afwijkingen, welke men meende te mogen constateeren — een onbevooroordeeld nagaan van de litteratuur toont, dat regelmatige afwijkingen niet voorkomen. Tegenover gevallen, dat de phosphor-uitscheiding verhoogd is [1]), staan andere, waarbij het tegendeel geconstateerd is [2]): vèrstrekkende conclusies mag men zeker hieruit niet trekken.

Overigens geldt bij de pneumonie dezelfde regel als bij de andere koortsige ziekten: meer zwavel-, maar vooral meer stikstof-houdende producten dan normaal. Meestal verloopen chloor- en stikstof-uitscheiding precies omgekeerd. Wanneer het chloor in de urine ontbreekt, vindt men overvloedig stikstof en

[1]) Morascewsky. Virchow's Arch. Bd. 146. 1896.
[2]) Von Hösslin. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 93. 1908.

omgekeerd. Hierdoor is het te verklaren, dat de vriespuntsverlaging van de urine tijdens de pneumonie bijna niet afgenomen is, ondanks het ontbreken van de chloriden. En na de crisis vindt men geen sterke vriespuntsverlaging, hoewel nu overvloedig chloriden aanwezig zijn en meestal de hoeveelheid urine niet sterk vermeerderd is: nu zijn immers de N-houdende stoffen grootendeels verdwenen.

Een direct verband tusschen verminderde chloor- en vermeerderde stikstofuitscheiding mag men echter niet aannemen. Immers, terwijl de stikstof-excretie direct daalt met het verdwijnen van de koorts, duurt de chloorretentie nog 2 à 3 dagen na de crisis voort. *De chloorretentie is dus niet secundair aan de sterke uitscheiding van N-houdende verbindingen.*

e. *Is de chloor-retentie bij koortsige ziekten afhankelijk van het honger-dieet?*

Op de meest verschillende manieren heeft men getracht de oorzaak van de chloorretentie bij de pneumonie op te sporen. Ofschoon alle meer en minder voor de hand liggende verklaringen zijn beproefd, mag men niet zeggen dat een algemeen bevredigende oplossing gevonden is. Inderdaad zal blijken, dat bij critische beschouwing veel onopgelost en onverklaard moet blijven.

Men moet zich natuurlijk afvragen, in hoeverre het verdwijnen der chloriden uit de urine werkelijk een chloor*retentie* is. Immers vaak is bij de lijders aan acute infectie-ziekten de eetlust geheel verdwenen. Hoeveel moeite men ook doet hun voedsel toe te voeren, practisch gesproken hongeren zij.

De chloor-uitscheiding tijdens den honger is herhaaldelijk en nauwkeurig bij de verschillende hongerkunstenaars nagegaan. Gedurende de eerste hongerweek vindt men steeds nog vrij groote hoeveelheden chloor in de urine. Bij de pneumonie is echter vaak reeds den 2^{den} dag de urine bijna chloorvrij.

Bovendien hongeren lang niet alle pneumonie-patienten. Herhaaldelijk gelukt het met eenige overreding den patient 2 of 3 Liter melk te laten drinken. Van de 5 à 6 gram NaCl, welke op deze wijze opgenomen wordt, verschijnt meestal geen spoor in de urine.

Eindelijk hebben vele onderzoekers den pneumoniepatienten opzettelijk NaCl toegevoerd, b.v. 10 gram NaCl per dag in capsules. Ook dan blijft de urine chloorvrij.

Men mag dus de chloorretentie, zooals men die bij de pneumonie vindt, niet afhankelijk stellen van het dieet. *De urine bevat geen chloriden, niet omdat geen NaCl aan het organisme wordt toegevoerd, maar omdat het opgenomen NaCl niet wordt uitgescheiden.*

f. *Is de chloorretentie bij koortsige ziekten afhankelijk van de waterretentie?*

In zijn uitstekend boek „*Charakteristik der epidemischen Cholera*" [1]) zoekt C. Schmidt verband tusschen de chloorretentie en de waterretentie, welke meestal bij koortsige ziekten gevonden wordt. Leyden [2]) en later Von Terray [3]) hebben dit denkbeeld verder uitgewerkt.

[1]) C. Schmidt. Charakteristik der epidemischen Cholera. 1850.
[2]) Leyden. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 5 en Bd. 7.
Idem. Zeitschr. f klin. Med. Bd. 5. 1884.
[3]) Terray. Ibidem. Bd. 26. 1894.

Door nauwkeurige wegingen en klinische observaties berekent LEYDEN, dat koortspatienten 's nachts meer vocht opnemen dan zij uitscheiden. Terwijl zij slapeloos den nacht moeten doorbrengen, worden de patienten juist door het ontbreken van indrukken van buiten, nog meer door dorst gekweld. En de urine-uitscheiding overdag, zou niet voldoende zijn om dezen abnorm sterken watertoevoer te compenseeren, zelfs indien men het waterverlies door de longen en langs de huid mede in rekening brengt.

Zoo wijst LEYDEN op den turgor van het gelaat van koortsenden. Wanneer tijdens de reconvalescentie al het geretineerde water weer uitgescheiden wordt, vallen de wangen en de slapen in en verslappen de gelaatstrekken. Daarom ziet de patient er tijdens de reconvalescentie vaak slechter uit dan tijdens de ziekte.

Opdat door de groote hoeveelheid water, welke het lichaam verzameld heeft, de osmotische druk van de intracellulaire en intercellulaire vloeistof niet zou dalen, zou volgens LEYDEN e. a. tegelijk het NaCl geretineerd worden. Uitgaande van dit gezichtspunt beproefde VON TERRAY aan te toonen, dat de hoeveelheden NaCl en water, welke in het lichaam teruggehouden worden, juist zoo groot waren, dat een physiologische NaCl-solutie ontstond. Mogen ook zijn berekeningen oogenschijnlijk juist zijn, er is een principieele fout in zijn redeneering aan te toonen. Het aandeel, dat de perspiratio insensibilis aan de stofwisseling van het water zou hebben, wordt berekend naar de getallen, welke de handboeken opgeven voor den normalen mensch, d. w. z. 800 gr. H_2O zou per dag langs huid en longen het lichaam verlaten. Waar vaststaat, dat

deze waarden tijdens de koorts zeker veranderd zijn, mag men dus de onderzoekingen van VON TERRAY, welke overigens zeer nauwkeurig zijn, niet als bewijs van de onderlinge afhankelijkheid van water- en chloorretentie aanvoeren.

Reeds dadelijk valt echter op, dat water- en chlooruitscheiding niet parallel loopen. Volgens LEYDEN's wegingen, valt het grootste gewichtsverlies, d. i. dus de sterkste wateruitscheiding, direct na de crisis. De NaCl-retentie duurt echter nog 2 of 3 dagen langer: dan is er dus een chloorretentie, die niet in verband staat met een waterretentie.

Bovendien is in latere jaren het geheele begrip van de waterretentie tijdens de koorts aan het wankelen gebracht. KRAUS [1]) citeert te dien opzichte de onderzoekingen van STÄHELIN. Bij de koorts, welke STÄHELIN bij honden kon veroorzaken door middel van surrainfectie, bleek in plaats van een waterretentie eerder een vermeerde wateruitscheiding te bestaan. En evenmin bleek bij de zorgvuldige stofwisselingsonderzoekingen, welke SCHWENKENBECHER en INAGAKI [2]) bij typhoïd deden, in het algemeen een duidelijke H_2O-retentie te bestaan. Alleen op de dagen, dat zeer veel NaCl gegeven werd, was een geringe H_2O-retentie te constateeren.

Het verband tusschen water- en chloorretentie schijnt dus niet zeer nauw te zijn. Aan den anderen kant waren de wegingen van LEYDEN zeker nauwkeurig. Bovendien zijn zij later nog bevestigd. Neemt dus het

[1]) VON NOORDEN. Handbuch des Stoffwechsels.

[2]) SCHWENKENBECHER und INAGAKI. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 55 en 56. 1906.

lichaamsgewicht tijdens een heftige koorts niet af, dan kan men veilig een waterretentie, aannemen.

Ten slotte is de waterretentie, welke bij koortspatienten zou waar te nemen zijn, nog op andere wijze nagegaan, n.l. door onderzoekingen over het eiwitgehalte van het serum.

De grondgedachte hierbij is, dat een ophooping van water in het lichaam, een ophooping van water in het serum zal tengevolge hebben. Het eiwitgehalte van het serum zal hierdoor lager dan normaal worden.

Er bestaat een zeer gemakkelijke methode om het eiwitgehalte van het bloedserum te bepalen, zonder dat men daartoe zijn toevlucht behoeft te nemen tot het omslachtige praecipiteeren, uitwasschen, drogen en wegen. Strubell maakte gebruik van het feit, dat de brekingsindex van het serum in hoofdzaak verandert met het eiwitgehalte. Hij construeerde daarom een refractometer, waarmede men den index van het serum en hierdoor het eiwitgehalte gemakkelijk en snel kan bepalen. Deze methode is voornl. door Reiss [1]) nader uitgewerkt.

Met dit toestel deed Sandelowsky [2]) een reeks bepalingen bij verschillende pneumonieën. Behalve het eiwitgehalte van het serum, werd ook nauwkeurig de uitscheiding en retentie van het keukenzout, benevens het lichaamsgewicht nagegaan.

Sandelowsky meent uit de cijfers en curven, welke hij verkreeg een overeenstemming te kunnen vinden, tusschen verhooging van het lichaamsgewicht (d. i. dus

[1]) Reiss. Dissertation Strassburg 1902.

[2]) Sandelowsky. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 96. 1909.

waterretentie), laag eiwitgehalte van het serum en NaCl-retentie. Dit zou dus wijzen op een parallel loopen van water- en chloorretentie. Intusschen moet hij zelf ook reeds verscheidene gevallen beschrijven, waar deze overeenstemming niet te vinden is.

Resumeerende moet men dus opmerken, dat de waterretentie tijdens de koorts in het algemeen, niet bewezen is en in het bijzonder, dat *niet vaststaat, dat bij sterke Cl-retentie ook een sterke waterretentie voorkomt; het omgekeerde is zeker niet waar.*

Garratt [1]) komt zelfs tot de omgekeerde conclusie! Na een nauwkeurig onderzoek besluit hij, dat een belangrijke chloorretentie vaak samen gaat met een waterverlies. In het algemeen schijnt vast te staan, dat de normale verhouding tusschen water- en chlooruitscheiding tijdens de koorts vaak ontbreekt.

Ten slotte is het verklaren van de chloorretentie door middel van een waterretentie slechts een verplaatsen van de moeilijkheid. Immers over de oorzaak van de waterretentie zijn bijna dezelfde veronderstellingen geopperd als over de oorzaak van de chloorretentie, zonder dat een bevredigende verklaring gevonden is.

In dit verband moge opgemerkt worden, dat de oligocythaemie, welke men vaak tijdens de koorts in het bloed vindt, voor een deel aan de waterretentie te wijten zal zijn — ook al zullen vele roode bloedlichaampjes te gronde gaan. Nu valt het op, dat vaak bij de koortsige ziekten, waarbij de sterkste hydraemie is, juist geen Cl-retentie te vinden is en dat omgekeerd in het bloed van pneumonie-patienten, met sterke chloor-

[1]) Garratt. Medico-Chirurgical Transactions. 1908.

retentie, soms betrekkelijk veel erythrocyten ten opzichte van de hoeveelheid serum te vinden zijn.

Kortom, het parallel gaan van chloorretentie en waterretentie, zooals dit bij sommige gevallen van acute nephritis voorkomt, is bij koortsige ziekten zeker niet te vinden.

g. *Wordt de chloorretentie bij de pneumonie veroorzaakt door de NaCl-ophooping in het exsudaat?*

De man, die het eerst systematisch het voorkomen van de chloorretentie bij de pneumonie naging, Redtenbacher [1]), dacht, dat het exsudaat van de long zooveel NaCl zou bevatten, dat hieraan de Cl-retentie zou te wijten zijn. Hij had nl. den indruk, dat de Cl-uitscheiding geheel parallel liep met het voortschrijden of afnemen van de infiltratie van de long.

Analyses, die beoogen dit gezichtspunt nader toe te lichten, vindt men bijvoorbeeld bij Von Terray [2]). In 3 gevallen bepaalde hij het Cl-gehalte van een normale long en vond 1.1, 3.7 en 3.1 gr. NaCl. Twee pneumonische longen bevatten daarentegen 6 à 7 gr. NaCl meer. Terray merkt zelf reeds op, dat dit verschil niet in staat is de groote hoeveelheid NaCl, die geretineerd wordt tijdens een pneumonie (± 20 gr.), te verklaren.

Reeds in 1852 had Beale [3]) getracht Redtenbacher's onderstelling te bewijzen door analyses van normale en pneumonische longen. Hij nam steeds een klein

[1]) Redtenbacher l. c.
[2]) Terray l. c.
[3]) Beale. Med. Chir. Transactions. 1852.

stuk van een long, bepaalde het chloorgehalte en rekende dan zijn uitkomsten in gewichtspercenten om. Bij normale longen vond hij 1.16 % NaCl, bij pneumonische 1.96 % en uitgaande van dit percentage meent hij gerechtigd te zijn tot de conclusie, dat al het geretineerde keukenzout in het exsudaat gaat.

HUTCHISON [1]) wraakt deze methode, omdat zij berust op de vergelijking van 2 even zware stukken long, die echter een geheel andere samenstelling hebben. Bij de normale long heeft men longweefsel + bloed, bij de pneumonische in dezelfde gewichtshoeveelheid minder longweefsel en veel infiltraat. Het verschil in chloorgehalte tusschen bijv. 10 gram normaal en 10 gram pneumonisch longweefsel, is dus niet alleen veroorzaakt door de hoeveelheid exsudaat, die zich in de long heeft opgehoopt. Men mag daarom niet zeggen, gelijk BEALE het deed, dat het verschil in chloorgehalte van 1 gram normaal en 1 gram pneumonisch longweefsel, vermenigvuldigd met de gewichtstoename van de ontstoken long, het chloorgehalte van het exsudaat aangeeft. HUTCHISON berekent, dat een stuk van een pneumonische long voor $^1/_3$ van het gewicht longweefsel is en $^2/_3$ exsudaat. Nu pas kan men ingaan op analyses van gedeelten van longen, want door dit in het oog te houden, kan men het NaCl-gehalte van het exsudaat berekenen, wanneer men het chloorgehalte van het normale longweefsel kent. Volgens HUTCHISON zou het NaCl-gehalte van het exsudaat nog geen 2 % bedragen. *In elk geval blijkt ook uit zijn getallen, dat het exsudaat in de long niet zooveel NaCl bevat, dat dit de chloorretentie kan verklaren.*

[1]) HUTCHISON. Journ. of Pathology and Bacteriology. 1898.

Overigens vindt men dergelijke analyses van longweefsel ook nog bij Hösslin [1]). In de gevallen van Hösslin was slechts weinig NaCl, ongeveer 2 gr., in de zieke long opgehoopt.

Tenslotte vindt men nog analyses van pneumonische longen bij Jarisch [2]) en bij Meillère [3]).

Hösslin berekende uit 14 bekende analyses het gemiddelde. Het blijkt, dat het chloorgehalte van de pneumonische long procentisch niet of zeer weinig van dat van de normale long verschilt. De pneumonische long bevat 0.343 % Cl, de normale long 0.331 % Cl, alles berekend op het gewicht van de versche long. Toch is natuurlijk in den regel vrij veel NaCl in de pneumonische long opgestapeld, omdat het gewicht zooveel grooter is. Gelijk gezegd, verschilt de hoeveelheid NaCl, welke in de pneumonische long opgehoopt is, in het eene of het andere geval zeer sterk.

Bij al deze analyses en berekeningen moet men echter niet vergeten, dat gewoonlijk slechts de allerzwaarste gevallen van pneumonie succombeeren. Vaak zal dan een abnormaal groote uitbreiding van het ontstekingsproces bestaan en dus meer NaCl in de long opgehoopt zijn dan bij een gewone pneumonie het geval zou zijn. De waarde door deze analyses verkregen, ligt dus zeker boven het gemiddelde.

h. *Verlaat het NaCl tijdens de koortsige ziekten het lichaam op een andere wijze dan door de urine?*

Met groote vlijt is nagegaan of soms bij de pneu-

[1]) Hösslin l. c.
[2]) Wien. Med. Jahrbücher 1877 (cit. volgens Hösslin).
[3]) Meillère. C. R. de la Soc. de Biologie. Bd. 53. 1901.

monie het chloor op een andere wijze dan in de urine het lichaam verlaat.

TRAUBE [1]) was van meening, dat de chloorretentie alleen kon verklaard worden door aan te nemen, dat de chloriden in het darmkanaal niet geresorbeerd werden. In dit geval zou men dus bij de pneumonie het NaCl in de faeces moeten terugvinden.

Zoodra men werkelijk onderzocht of dit inderdaad het geval zou zijn, bleek het onhoudbare dezer voorstelling. RÖHMANN [2]) *vond in de faeces van patienten met chloorretentie evenmin chloor als in de faeces van normale menschen.* VON TERRAY bevestigde dit resultaat. Men kan zich dan ook, schrijft HUTCHISON, moeilijk een zoo sterke maag- en darmstoornis denken, dat de resorptie van gewoon keukenzout geheel onmogelijk zou zijn!

Men heeft tijdens de pneumonie echter nog met 2 andere mogelijkheden rekening te houden en wel met de excretie langs de huid en met het chloorgehalte van het sputum.

Wat betreft het zweeten, kan men reeds a priori opmerken, dat dit bij vele ziekten zonder Cl-retentie minstens even sterk voorkomt als bij de pneumonie. Ten overvloede heeft TERRAY analyses van het zweet bij pneumonie gemaakt. Het Cl-gehalte bedroeg 0.25—0.3 %, dezelfde hoeveelheid als men bij den gezonde vindt. Ook SCHWENKENBECHER en SPITTA [3]) berekenen, dat bij pneumonie steeds minder dan 1 gr. NaCl per

[1]) TRAUBE. Krankheiten des Respirat. und Circul. Apparats 1869.

[2]) RÖHMANN. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II 1880.

[3]) SCHWENKENBECHER UND SPITTA. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1907. Bd. 56.

dag langs de huid verwijderd wordt. *De algemeene conclusie is dus, dat het chloorgehalte van het zweet ten opzichte van de hoeveelheid NaCl, die geretineerd wordt, onbelangrijk mag genoemd worden.*

Ook de hoeveelheid NaCl, welke met de sputa het lichaam verlaat, mag eigenlijk verwaarloosd worden. Er moge hier op de analyses van BAMBERGER[1]) gewezen worden, die als eerste de analyses van sputa bij verschillende ziekten ten opzichte van elkaar vergeleek. Hij vond reeds, dat het pneumonie-sputum afweek van de sputa van alle andere longziekten in het gehalte aan verschillende minerale bestanddeelen. Wat betreft het chloorgehalte, bleek, dat bij pneumonie 71 % van het totale aschgehalte uit NaCl en KCl bestond, terwijl dit bij de verschillende andere sputa slechts 60 % bedroeg.

Dergelijke vergelijkende sputum-onderzoekingen zijn na BAMBERGER weinig of niet herhaald [2]). Wel is herhaaldelijk nog het NaCl-gehalte van het pneumonie-sputum bepaald, en het algemeen resultaat is, dat het NaCl-verlies van het lichaam langs dezen weg nooit meer dan $^1/_2$ gr. bedraagt. *Bij pneumonie wordt betrekkelijk zoo weinig sputum geexpectoreerd, dat de absolute hoeveelheid NaCl klein blijft, hoewel het procentgehalte hoog is.*

Naar aanleiding hiervan maakt HUTCHISON eenige belangrijke opmerkingen. Hij berekent het NaCl-gehalte

[1]) BAMBERGER, gecit. uit ALBU und NEUBERG. Mineral-Stoffwechsel 1906. Verlag J. SPRINGER.

[2]) Slechts bij LAUDENHEIMER (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1894 en HUTCHISON l. c.) vindt men enkele spaarzame opgaven. Zie ook RÖHRICH en WIKI. Revue méd. de la Suisse Rom. 1900.

van het pneumonische sputum op 5—19 % van het drooggewicht, terwijl het NaCl-gehalte van het pneumonisch exsudaat slechts ongeveer 2 % van het drooggewicht bedraagt. Hieruit zou volgen, dat het pneumonie-sputum niet direct af te leiden is van het z.g. exsudaat in de long-alveolen. Het sputum zou een echt exsudaat zijn, direct afkomstig uit de lichaamsvloeistof. Het z.g. exsudaat in de long bevat zoo weinig water en Cl als overeenkomt met de *weefsels* van het lichaam: het is dus waarschijnlijk, dat het z.g. exsudaat in de long eigenlijk geen exsudaat is, doch dat het direct van het longweefsel afgeleid moet worden. Daarentegen is het sputum wel een echt exsudaat, afkomstig uit de lichaamsvloeistof. Vandaar het hooge Cl-gehalte van het sputum en het lage Cl-gehalte van het z.g. exsudaat in de alveoli.

Het relatief lage Cl-gehalte van het exsudaat in de long is de reden, dat — ondanks de groote hoeveelheid, welke in de zieke long opgehoopt is — het ontstaan van het exsudaat *alleen*, niet voldoende is om de Cl-retentie te verklaren.

i. Zijn veranderingen in de nieren de oorzaak van de chloorretentie?

Er is dus geen reden om aan te nemen, dat het NaCl op abnormale wijze het lichaam zou verlaten: men moet denken aan een echte *retentie* van het NaCl.

Het lag voor de hand na te gaan of ook de nieren, welke normaliter het NaCl uitscheiden, door de ziekte beschadigd werden en daarom hun werk niet konden doen.

Fränkel [1]) was de eerste, welke wees op anatomische en functioneele laesies, welke bij koorts geregeld in de nieren worden aangetroffen. Hij dacht aanvankelijk voornamelijk aan de febrile albuminurie. In 1894 [2]) gaf hij de meer gedetailleerde beschrijving van het microscopisch onderzoek van de nieren van een groot aantal letaal verloopen pneumonie-gevallen en hij kon dan ook in alle gevallen laesies ontdekken, zoowel van de glomeruli als van de tubuli contorti en Henle'sche lisschen. De afwijkingen waren niet zeer ernstig en evenmin typisch: men zou denken, dat men in elk geval van heftige koorts, vooral bij degenen, die letaal verloopen, dergelijke laesies zou vinden en niet alleen bij pneumoniën.

Experimenteel is vaak beproefd deze theorie eene vastere basis te geven. In dit verband moet men zeker Klees [3]) noemen, die in zijn dissertatie proeven beschrijft, waarin hij kunstmatig nierprikkeling veroorzaakte door subcutane injectie van glycerine en water bij konijnen en honden. De proefdieren hadden als gevolg van de injectie korten tijd haematurie en albuminurie en daarna alleen albuminurie. De chlooruitscheiding was den dag na de injectie duidelijk verminderd. Gedurende de albuminurie was het chloorgehalte van de urine minder dan normaal. Zoodra de urine eiwitvrij was, werd deze retentie weer ingehaald door een abnorm hoog chloorgehalte van de urine. Dit zou dus inderdaad een chlooruitscheiding zijn, die

---

[1]) Fränkel. Charité Annalen. Bd. II. 1875.
[2]) Fränkel und Reiche. Zeitschr. f. klin. Med. 25. 1894.
[3]) Klees. Dissertatie Amsterdam. 1889.

in grove trekken overeenkomt met de chloorstofwisseling, welke bij de pneumonie voorkomt.

Deze proeven zijn herhaald door HUTCHISON. Onder 5 inspuitingen kon hij slechts eenmaal albuminurie waarnemen en hierbij was geen chloorretentie te constateeren, ten minste wanneer men in aanmerking neemt de kleinere hoeveelheid voedsel, welke het beest tijdens de proef opnam. Ook de andere urinebestanddeelen werden in normale hoeveelheden uitgescheiden.

In dit verband worden steeds ook de proeven van BACHRACH [1]) en van HECKER [1]) aangehaald, die opmerkten, dat bij koorts joodkali, subcutaan ingespoten, minder snel in de urine aan te toonen is, dan onder normale omstandigheden.

Moge deze observatie er ook op wijzen, dat de uitscheiding van urine-bestanddeelen vertraagd is, een verklaring van het nagenoeg geheel ontbreken van de chloriden geeft zij niet.

Vooral geeft deze hypothese geen opheldering over het merkwaardige verschijnsel, dat bij pneumonie alle bestanddeelen van de urine in normale hoeveelheid worden uitgescheiden en alleen het chloor ontbreekt! Bij acute nephritis vindt men alleen dan een verminderde chlooruitscheiding, wanneer tevens ureum, sulfaten enz. slechts in kleine hoeveelheden in de urine aanwezig zijn. Deze feiten zijn vaak bestudeerd en vooral door HYMANS VAN DEN BERGH [2]) nogmaals beves-

[1]) Cit. volgens HUTCHISON. Bevestigd door LABBÉ voor de uitscheiding van methyleenblauw bij pneumonie.

[2]) HIJMANS VAN DEN BERGH. Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde. 1901.

tigd, zoodat men een acute nephritis niet aansprakelijk mag stellen voor de chloorretentie. Een ander argument tegen deze hypothese, dat door laatstgenoemden schrijver is aangevoerd, is ook het feit, dat het chloorgehalte van het bloed verminderd is bij pneumonie. Indien de nieren het chloor minder goed uitscheidden dan normaal, zou men juist een ophooping van de chloriden moeten verwachten.

Het is daarom het algemeen oordeel, dat men niet een anatomische nephritis mag aannemen, waardoor de chloriden niet uitgescheiden kunnen worden. Een relatieve nier-insufficientie schijnt sommigen schrijvers echter waarschijnlijk toe.

Vooral de Fransche auteurs [1]) spreken vaak van een verandering in de uitscheiding van de nieren, die echter klinisch latent blijft. Vasomotorische stoornissen in de nier zouden hierbij een rol spelen. De stoffen, die de nieren niet verwijderen, worden in de weefsels opgehoopt, opdat de samenstelling van het bloed constant blijft. Vooral de chloriden worden zoo in het lichaam teruggehouden.

Achard meent daarenboven, dat het NaCl tijdens het infectieproces in de weefsels wordt opgehoopt ten einde daar verschillende stoffen, die schadelijk zijn voor het organisme, onschadelijk te maken. Den experimenteelen steun voor deze theorie, die voornamelijk door Achard en Loeper is uitgewerkt, zien zij in het feit, dat injectie van een hyper- of hypotonische oplossing steeds een groot aantal NaCl-moleculen naar

[1]) Achard. Presse Medic. 1901. Laubry. Thèse de Paris 1903. Labbé. Thèse de Paris 1903.

de injectieplaats doet toestroomen. Een dergelijke injectie wordt dan ook steeds door chloorretentie gevolgd. Iets dergelijks zou tijdens het infectieproces geschieden. De veranderde stofwisseling zou in de weefselcellen een groot aantal vreemde verbindingen doen ontstaan, die een toevloed van NaCl-moleculen zouden veroorzaken, evenals bij de bovengenoemde subcutane injecties.

Daarnaast zou een rol spelen de „entgiftende Wirkung", die de binding met NaCl op vele stoffen uitoefent [1]).

j. *De chloorretentie zou ontstaan, doordat de ophooping van stofwisselingsproducten in het bloed, het chloor in de weefsels zou drijven.*

Behalve deze eenigszins wazige bespiegelingen, is een duidelijk gedefinieerde theorie op de relatieve nierinsufficientie gebaseerd door Hijmans van den Bergh.[2])

Deze schrijver legt den meesten nadruk op het verminderde chloorgehalte van het bloed naast de — volgens hem — normale vriespunts-verlaging. Dit zou dus erop wijzen, dat in het bloed andere producten met een osmotischen druk zouden aanwezig zijn. De grondgedachte, waarvan Hijmans van den Bergh uitgaat, is de verhoogde stofwisseling tijdens de koorts en dus de ophooping van stofwisselings-producten in de weefsels. Deze producten moeten verwijderd worden, willen de cellen niet beschadigd worden. Waar echter de nieren door vasomotorische stoornissen, toxische ver-

[1]) Richet Fils. C. R. de la Soc. de Biol. Bd. 55. 1903.
[2]) l.c.

bindingen e. d. minder goed hun werk kunnen doen dan in normalen toestand, blijven deze stofwisselingsproducten in het bloed circuleeren. Hierdoor komen dus in het bloed abnorm veel verbindingen, die een osmotischen druk uitoefenen kunnen.

Het is bekend, wat geschiedt, wanneer een dergelijke toestand experimenteel in het leven geroepen wordt. HAMBURGER [1]) bij paarden en MAGNUS [2]) bij honden, spoten hypertonische Na_2SO_4-oplossingen in het bloed. Het gevolg was, dat de osmotische druk van het bloed slechts zeer korten tijd verhoogd was. Zeer spoedig daalde de osmotische druk van het bloed weer tot de normale waarde, hoewel het Na_2SO_4 nog in ruime mate in het bloed aan te toonen was.

Hieruit volgt, dat andere verbindingen het bloed moeten verlaten hebben. Inderdaad bleek, dat het chloorgehalte van het serum sterk afgenomen was. Dit chloor was *niet* met de urine uitgescheiden, want de urine was ongeveer chloorvrij. Het NaCl van het bloedserum verhuist dus naar de weefsels en de weefselspleten, indien een groote hoeveelheid achloriden in het bloed wordt gebracht.

HIJMANS VAN DEN BERGH denkt dus aan een samenwerking van ophooping van stofwisselingsproducten en relatieve nier-insufficientie. De nier kan het overmatig werk niet doen. Om den osmotischen druk toch constant te houden, moeten dus andere verbindingen het bloed verlaten en onder deze komt in de eerste plaats het chloor in aanmerking. Zoo ontstaat dus de normale

[1]) HAMBURGER. Z. f. Biologie Bd. 27, 1890 S. 364; ook in Osmot. Druck und Ionenlehre. Bd. II. Verlag VON BERGMANN. Wiesbaden 1902.

[2]) MAGNUS. Arch. f. exp. Path. und Pharmac. Bd. 44. 1900.

osmotische druk te samen met het verminderd chloorgehalte!

Slechts indien werkelijk normale osmotische druk en verminderde chloorgehalte van het serum steeds samengaan, is het opstellen dezer theorie gerechtvaardigd. De urine-analyses, welke de schrijver mededeelt en ook de analyses, welke men in de litteratuur opgegeven vindt, vertoonen inderdaad in den regel dit verschijnsel.

Eenigszins anders staat het echter met de analyses van het bloed of bloedserum. Er bestaat tegenwoordig wel geen twijfel meer of het Cl-gehalte van het bloed bij pneumonie is verlaagd. De osmotische druk van het bloed is door Hijmans van den Bergh slechts in één geval bepaald en daar inderdaad normaal gevonden. Hiertegenover staan echter de onderzoekingen van Korányi [1]), den man, die deze onderzoekingsmethode steeds met bijzondere belangstelling bij klinische vragen gebruikte. Deze noemt met nadruk de pneumonie als een van de twee koortsige ziekten, waarbij de osmotische druk van het bloed verhoogd is. Dit zou volgens Korányi afhankelijk zijn van de dyspnoe, dus van CO_2-ophooping, aangezien met het doorvoeren van zuurstof de vriespuntsverlaging van het bloed weer normaal wordt. De tweede ziekte met verhoogden osmotischen druk van het serum is de malaria, bij welke, gelijk bekend, de chloorexcretie door de nieren juist abnorm hoog is! Dat dus deze verhooging van den osmotischen druk bij twee ziekten voorkomt, die zich ten opzichte van de chlooruitscheiding juist omgekeerd gedragen, ontneemt, oppervlakkig beschouwd,

[1]) Korányi. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34. 1898.

aan deze theorie een der fundamenten, waarop zij gebouwd was. Bij nader inzien is deze bestrijding van de theorie toch te weerleggen.

Bij de pneumonie, waar de groote hoeveelheid achloriden in het bloed komt, kan niet genoeg chloor verwijderd worden om den osmotischen druk weer normaal te doen zijn. Hierdoor blijft hij iets verhoogd.

Bij de malaria is het een geheel ander geval. De hooge chlooruitscheiding wijst op een toevloeien der chloriden naar het bloed. Anders kan niet zooveel chloor uitgescheiden worden. Er zijn dus nu abnorm veel chloriden in het bloed en deze doen den osmotischen druk stijgen. Er is nu geen regulatie mogelijk, gelijk HIJMANS VAN DEN BERGH die aanneemt bij een ophooping van achloriden in het serum. Immers bij overmaat chloriden zouden de achloriden het bloed moeten verlaten. Gelijk bij de proeven van HAMBURGER en MAGNUS bleek, gaat dit slechts zeer langzaam. De achloriden zijn veel *minder* bewegelijk dan de chloriden. Bij een toevloeien van chloor naar het bloed blijft dus de osmotische druk van het bloed hoog.

De opmerking van GARRAT, dat men den verhoogden osmotischen druk vindt bij twee ziekten, die ten opzichte van de chlooruitscheiding elkaars tegenovergestelde zijn, is dus wel spitsvondig, doch is niet voldoende om de hier besproken theorie omver te werpen.

Er zijn echter andere moeilijkheden. Men moet aannemen, volgens HIJMANS VAN DEN BERGH, dat het abnorm verhoogde stofwisselingsproces tijdens de koorts door den overmaat geproduceerde stofwisselingsproducten de oorzaak van de chloorretentie zou zijn.

Stofwisselingsonderzoekingen tijdens koortsige ziekten

zijn in den laatsten tijd meermalen uitgevoerd: zeer volledig o. a. door GRAFE [1]).

Uit niets blijkt, dat bij pneumonie een sterker verhoogde stofwisseling is dan bij typhoïd bijvoorbeeld of andere koortsige ziekten. Integendeel. Toch moet men dit eigenlijk aannemen, aangezien bij een gelijkblijvende hoeveelheid achloriden een gelijke hoeveelheid chloor in de weefsels moest gaan en dus evenveel chloor aan de nierexcretie zou worden onttrokken als bij de pneumonie. De specifieke chloorretentie, zooals men die bij bepaalde koortsige ziekten vindt en bij andere koortsige ziekten niet, mag men zeker niet verklaren door bij de eerste categorie van ziekten een sterker verhoogd stofwisselingsproces aan te nemen dan bij de tweede categorie.

Evenmin kan men aannemen, dat bij de typhoïd in de eerste 10 dagen een veel meer verhoogd stofwisselingsproces zou zijn dan in de verdere weken. De temperatuur blijft even hoog en objectief blijft de stofwisseling op dezelfde wijze gestoord. Eenzelfde hoeveelheid achloriden wordt geproduceerd, doch de chloorretentie vindt men bijna alleen in de eerste 10 dagen.

Indien men dus de productie van abnorm veel stofwisselingsproducten aanneemt, kan men niet verklaren, waarom bij de eene infectie-ziekte wel, bij de andere infectie-ziekte geen chloorretentie voorkomt.

Er is nog iets. Gesteld men maakte de hulphypothese, dat bij de infectie-ziekten met chloorretentie, de stofwisseling meer verhoogd was dan bij de infectie-

[1]) GRAFE. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 101. 1911.

ziekten met een normale chlooruitscheiding, ook al was dit niet bij het objectieve onderzoek te vinden. In elk geval staat dan vast, dat bij de laatste soort toch ook een verhoogde stofwisseling is, dus een vermeerderde productie van achloriden. De osmotische druk van het serum zou dan dus in elk geval een weinig verhoogd en toch minstens normaal moeten zijn. Gelijk uit KORÁNYI's onderzoekingen blijkt, is bij *alle* infectieziekten (behalve pneumonie en malaria) de osmotische druk van het serum lager dan normaal. Van de achloriden die zich dan, zij het ook in kleinere hoeveelheid, in het serum zouden ophoopen, merkt men dus niets, hoewel de stofwisseling zeker verhoogd is.

Het aannemen van een abnorme productie van stofwisselingsproducten ter verklaring van de chloorretentie sluit in zich het aannemen van een sterker verhoogd stofwisselingsproces bij infectie-ziekten met chloorretentie, dan bij de ziekten zonder deze retentie. Dit verschil in stofwisseling is niet aanwezig.

Bovendien is de lage osmotische druk van het bloedserum, welke men bij alle infectie-ziekten, behalve pneumonie en malaria, vindt, niet met de besproken theorie in overeenstemming te brengen.

k. *Staat de chloorretentie in verband met vasomotorische stoornissen?*

Terwijl dus deze schrijvers door middel van vasomotorische stoornissen in de nieren een relatieve nierinsufficientie en hierdoor indirect de retentie der chloriden verklaren willen, heeft VON HOESSLIN zich veel moeite gegeven te bewijzen, dat vasomotorische

stoornissen in het algemeen een zeer belangrijken invloed op de chloorretentie kunnen uitoefenen.

Gelijk hij uiteenzet [1]), stelt hij zich voor, dat tijdens de koorts een geheel andere bloedsverdeeling tot stand komt. Doordat b.v. veel meer bloed naar de huid zou stroomen, zou minder bloed disponibel zijn voor de nieren en hierdoor zouden de nieren minder gelegenheid hebben het chloor uit het bloed weg te nemen. HOESSLIN zag een bevestiging van zijn vermoeden in het feit, dat zoowel WAHLGREN [2]) als PADTBERG [3]) konden aantoonen, dat de huid, het orgaan waar de meeste vasomotorische veranderingen gevonden worden, een uiterst belangrijk chloordepot is. Bij intraveneuze NaCl-injecties wordt het allergrootste deel van het ingespoten zout in de huid opgeborgen en omgekeerd stamt het zout, dat het lichaam bij een zoutloos dieet verliest, voor het overgrootste gedeelte uit de huid.

Daarom heeft VON HOESSLIN [4]) tesamen met KASHIWADO nagegaan, welken invloed verschillende zuiver vasomotorische veranderingen op de uitscheiding der chloriden hadden. Na inademing van amylnitriet scheiden de honden op den dag van het experiment minder chloor uit dan in normale omstandigheden. HOESSLIN wil een directen invloed op de nierfunctie uitsluiten, omdat direct na de inademing van het amylnitriet geen verandering van de chlooruitscheiding optreedt: er moeten eerst enkele uren verloopen zijn.

Bij injectie van vasotonine en van alcohol, beide

[1]) HÖSSLIN. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 53. 1909.
[2]) WAHLGREN. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 61. 1909.
[3]) PADTBERG. Ibidem. Bd. 63. 1910.
[4]) HÖSSLIN und KASHIWADO. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 102. 1911.

ook vaatverwijdende middelen, was het effect minder duidelijk. Aangezien amylnitreit juist op de huidvaten werkt en de beide andere stoffen niet, past dit verschil goed in het kader van de theorie van Von Hoesslin.

Bovendien kan Von Hoesslin een NaCl-retentie in het leven roepen, waarbij de nieren zeker geen rol spelen: bij dyspnoe door omsnoeren van de trachea, ziet hij n.l. een verminderde uitscheiding van chloriden, zonder dat hij evenwel een verklaring van dit verschijnsel kan geven. Hij meent echter, dat deze proef te samen met de inademing van amylnitriet het bewijs levert van een chloor-retentie, die niet nephrogeen is, doch veroorzaakt wordt door circulatie-stoornissen, zonder dat oedemen ontstaan.

Schrijver trekt een analogie tusschen deze resultaten en de chloor-retentie bij koortsige ziekten. Tengevolge van de koorts zouden uitgebreide vaatgebieden verwijd zijn: daar zou vloeistof zich verzamelen en op deze wijze zou water en chloor aan de werking der nieren onttrokken worden. Er zou dus minder bloed langs de nieren gaan, dus minder chloor uitgescheiden worden.

Het is niet duidelijk, waarom door dezen verlangzaamden bloedstroom het chloorgehalte van het bloed zou dalen, zooals men dit bij koortsige ziekten met chloorretentie steeds vindt. Er komt weinig bloed in de nieren, er kan dus weinig chloor uitgescheiden worden, er is dus geen reden waarom het chloorgehalte van het bloed zou dalen.

Men mag daarom niet zeggen, dat deze theorie de chloorretentie bij koortsige ziekten verklaart.

1. *Tijdens de koorts is het chloor van het bloed in een niet-diffusibele verbinding aanwezig.*

Thans blijft nog te bespreken de theorie, door RÖHMANN [1]) in 1879 uitgesproken, dat tijdens de koorts het NaCl in anderen vorm in het bloed aanwezig is dan normaliter het geval is.

Volgens hem zou normaliter in het bloed een evenwicht bestaan tusschen eiwit, NaCl en een eiwit-NaCl-verbinding [2]). Tijdens de koorts zou door de verhoogde stofwisseling een groot gedeelte van het orgaan-eiwit tot circuleerend-eiwit omgezet worden. Het evenwicht in het bloed zou dus verbroken worden en meer van het vrije NaCl zou aan eiwit gebonden worden. Dit NaCl zou dus evenmin als het eiwit uitgescheiden kunnen worden.

Was deze theorie als zoodanig werkelijk juist, dan mocht men een vermeerdering van het chloorgehalte van het bloed bij pneumonie verwachten. De vermindering, welke men steeds vindt, veroordeelt de hypothese direct. Bovendien zou men volgens RÖHMANN mogen verwachten, dat de retentie van stikstof en van chloor parallel zouden loopen, hetgeen gelijk reeds vroeger is opgemerkt, niet het geval is: er is juist een abnorm sterke N-uitscheiding. Eindelijk zijn de klinische observaties en de enkele experimenten, welke RÖHMANN voor zijn theorie aanvoert, niet tegen kritiek bestand gebleken.

Men zou hiermede kunnen volstaan aangaande deze

[1]) RÖHMANN. Zeitschr. f. klin. Med. 1879.
[2]) cf. FORSTER. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 9. 1873.

niet voldoende geargumenteerde hypothese, indien er toch niet enkele feiten waren, welke een vingerwijzing in deze richting geven.

Zeer bekend zijn de analysen van SALKOWSKI [1]) over de verhouding van Na- en K-zouten in de urine. Normaliter vindt men, dat tweemaal meer Na- dan K-zouten in de urine aanwezig zijn. Tijdens koortsige ziekten is de verhouding juist omgedraaid. Deze tabellen zijn in verband met eigen onderzoekingen nader uitgewerkt door NOËL PATON, DUNLOP en MACADAM.[2]) Daarbij werd vooral gelet op de verhouding, welke bestond tusschen de hoeveelheid chloor en de hoeveelheid Na- en K-zouten, aanwezig in de urine.

Dezen onderzoekers is dan gebleken, dat zoowel bij de normale stofwisseling (van den hond) als tijdens het vasten, zooveel chloor in de urine aanwezig was, dat hierdoor al het natrium en een groot gedeelte van het kalium gebonden kon worden. Gedurende de koorts wordt de hoeveelheid chloor zoo klein, dat slechts een klein gedeelte van het natrium en niets van het kalium hieraan gebonden kan zijn.

Rekent men de tabellen van SALKOWSKI om, uitgaande van dit gezichtspunt, dan blijkt hetzelfde. Hieruit wordt dus waarschijnlijk, dat het chloor tijdens de koorts niet zooals normaliter aan natrium gebonden is, doch dan in een andere verbinding moet aanwezig zijn. De Schr.'s achten een albuminium-chloride het waarschijnlijkst, doch leggen den nadruk erop, dat hun onderzoekingen dit niet met zekerheid bewijzen.

[1]) SALKOWSKI. Virch. Arch. Bd. 53. 1871.

[2]) NOËL PATON, DUNLOP and MACADAM. Journal of Physiology. Bd. 24. 1899.

m. *Chloorretentie toegeschreven aan de behoefte aan katalysatoren van het organisme.*

Ten slotte moet nog — eigenlijk meer volledigheidshalve — de poging tot verklaringvan de chloorretentie genoemd worden, welke GRÜNBAUM [1]) gegeven heeft.

ALBU en NEUBERG [2]) bespreken bij de behandeling van de physisch-chemische werking van de zouten, de mogelijkheid, dat sommige zouten een katalytische werking in het lichaam ontplooien kunnen: zij spreken van oxydasen, die de trage oxydatie-processen in het lichaam zouden kunnen bespoedigen. Het meest denken zij hierbij aan ijzer, kwik, zilver en jodium. Als goedgevonden werkhypothese voor de nadere verklaring van de genezende werking van metalen en metalloïden mogen deze inzichten zeker aandacht verdienen.

Hierop voortbouwende redeneert GRÜNBAUM, dat bij koorts de stofwisseling zooveel versterkt is, dat dus meer katalysatoren noodig zullen zijn. Aangenomen, dat chloriden als katalysatoren zouden kunnen werken, zou dit een verklaring kunnen zijn. Doch zoolang niets te vinden is, dat erop wijst, dat chloriden een dergelijke rol kunnen spelen, kan deze hypothese toch niet zeer waarschijnlijk klinken.

n. *Moeilijkheden bij het veroorzaken van chloorretentie langs experimenteelen weg.*

Een groote moeilijkheid bij de proeven over de chloorretentie was steeds het bezwaar, dat men een

[1]) GRÜNBAUM. Dissertatie Erlangen. 1907.

[2]) ALBU und NEUBERG. Mineral Stoffwechsel. Berlin 1906.

analogen ziektetoestand bij dieren niet of slechts zeer moeilijk in het leven kan roepen.

De genuine fibrineuze pneumonie komt, behalve bij den mensch, alleen bij het paard voor. Pneumonische paarden vertoonen ook zeer duidelijk het symptoom der chloorretentie. Bij de andere huisdieren en meer in 't bijzonder bij de gewone laboratorium-proefdieren vindt men deze ziekte niet.

Het heeft niet aan pogingen ontbroken, door koortsverwekkende infecties bij honden en konijnen een chloorretentie te veroorzaken.

Hutchison schrijft, dat konijnen, die hoog koortsten na inspuiting van een putride stof, geen chloorretentie hadden. Evenmin kon hij dit symptoom doen ontstaan door konijnen pneumococcen in te spuiten tot zij aan pneumococcen-sepsis stierven. Hij zegt, dat reeds Schenck's pogingen om op dergelijke wijze invloed uit te oefenen op de chloorstofwisseling, mislukt zijn.

Grünbaum wijdt ook uit over de moeilijkheid om bij honden koorts en chloorretentie te veroorzaken. Nadat injecties van tuberculeus sputumextract (methode van Rosenbach) in het geheel geen invloed hadden op de lichaamstemperatuur van honden, had Grünbaum ten slotte succes met injecties van gesteriliseerde Pyocyaneus cultures. Bij 2 honden meent de schrijver, dat in de koortsperiode een duidelijke chloorretentie optrad. Zeer sterk was de retentie in elk geval niet en van een bijna chloorvrije urine, zooals men dit bij den mensch vindt, is geen sprake.

Hetzelfde geldt eigenlijk ook van de proeven van Hösslin. Hij verwekte koorts bij honden door injectie van hooi-infuus. Wel werd minder chloor uitgeschei-

den dan toegevoerd werd, maar een chloorvrije urine werd niet uitgescheiden.

Pas in den allerlaatsten tijd schijnt men ook bij honden een echte pneumonie te kunnen verwekken: door 5—10 cM³ bouilloncultuur van virulente pneumococcen met een zeer dunne sonde in de bronchi te brengen, krijgt een hond een pneumonie [1]).

Deze methode gebruikte MEDIGRECEANU [2]) om een chloorretentie te verwekken. Hij deelt 2 gevallen mede van experimenteele pneumonie. In een ervan is de insufflatie blijkbaar niet goed gelukt, want er kwam nagenoeg geen temperatuurverhooging. In het andere geval had de hond flink koorts en de urine bevatte gedurende 3 dagen zeer weinig chloor. Alhoewel gedurende die 3 dagen 6.8 gr. chloor opgenomen werd, scheidde de hond slechts 1.3 gr. chloor uit. Het schijnt dus alsof dit werkelijk een methode is, waarmede men een toestand kan in het leven roepen, analoog aan de pneumonie van den mensch.

Ondertusschen kon ook MEDIGRECEANU niet tot een bepaalde conclusie komen over de oorzaak van de chloorretentie.

o. *Waar blijft het geretineerde NaCl?*

Uit de vele waarnemingen en analyses, verricht om de chloorretentie bij koortsige ziekten te verklaren, heeft men dus geen conclusie kunnen trekken aangaande

[1]) LAMAR UND MELTZER. Zentr. Blatt f. Allg. Path. und Pathol. Anatomie 1912. Bd. 23.

[2]) MEDIGRECEANU. Studies from the Rockefeller Institute for medical Research 1912. Bd. 14.

de oorzaak dezer chloorretentie. Wel is het mechanisme van de retentie in zooverre iets duidelijker geworden, dat tegenwoordig vaststaat, dat het chloor in het lichaam wordt vastgehouden.

Reeds vaak heeft men het Cl-gehalte van bloed en serum onderzocht. Landenheimer [1]), Loeper [2]), von Limbeck [3]), Runeberg [4]), Morascewsky [5]), Hijmans van den Bergh [6]), Hutchison [7]) etc., geven allen eenstemmig op, dat bij de pneumonie het Cl-gehalte van het bloed en bloedserum lager is dan normaal. In het bloed vindt men dus niet de ophooping van het chloor.

De analyses van de andere weefsels zijn moeilijk en spaarzaam. Bij allen voelt men het als een groot gemis, dat de Cl-waarden van de normale organen zoo sterk varieeren.

Er bestaan 3 reeksen analyses van pneumonische organen vergeleken met normale, nl. van Morascewski, Hutchison en Garratt. Indien hier al verschillen gevonden worden, zijn zij klein en zelfs komt Garratt tot de slotsom, dat de retentie van Cl in de weefsels niet is aangetoond en dat men misschien moet denken aan de mogelijkheid, dat Cl het lichaam verlaat op een wijze, waaraan nog niet gedacht is, of in een verbinding die zich tot nog toe aan het onderzoek onttrekt. Bij de beschrijving van zijn methode geeft Garratt echter

---

[1]) Landenheimer. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1894.
[2]) Loeper C. R. Societé de Biologie. Bd. 54. 1902.
[3]) Limbeck. Pathologie des Blutes 2te Aufl.
[4]) Runeberg D. Arch. f. klin. Mediz. Bd. 35. 1894.
[5]) Morascewsky. Virch. Arch. Bd. 155. 1899.
[6]) l. c.
[7]) l. c.

toe, dat verlies van Cl niet te vermijden was en dat kleine fouten hier groote verschillen maken.

Waarschijnlijker is dan ook de opmerking van SCHWENKENBECHER, dat de verschillen in Cl-concentratie van de organen zoo klein kunnen zijn, dat zij zich aan de analyses onttrekken; toch zou door het groote gebied, waarover het Cl verdeeld kan worden, de geheele hoeveelheid geretineerd NaCl in het lichaam opgeborgen kunnen zijn.

Dit is het voornaamste, wat in de litteratuur over de Cl-retentie bij pneumonie te vinden is.

Wel had H. STRAUSZ gelijk, toen hij op het Kongres voor Hygiene en Demographie in Washington (1912) zeide, dat de eigenaardigheden van de chlooruitscheiding bij koortsige ziekten, ten spijt van de talrijke oude en nieuwe onderzoekingen, niet verklaard zijn.

p. *Gevolgtrekkingen.*

In het kort resumeerende over de vele en verschillende theorieën, blijkt het volgende:

1°. *Hongerdieet.* Onmogelijk, want de urine is niet alleen chloorvrij, omdat geen chloriden worden opgenomen. Voert men immers opzettelijk chloriden toe, dan worden ook deze niet met de urine uitgescheiden.

2°. *Onvoldoende chloorresorptie vanuit den darm.* Onmogelijk, want ook de faeces bevatten geen chloriden.

3°. *Uitscheiding met zweet of sputum.* Onmogelijk, gelijk blijkt uit de analyses van de excreta.

4°. *Exsudaatvorming in de long.* Onmogelijk, omdat kleine exsudaten soms veel sterker chloorretentie

geven dan groote. Bovendien wordt veel meer NaCl geretineerd, dan zelfs zeer uitgebreide exsudaten bevatten.

5°. *De chloriden moeten dienen als katalysatoren.* Uitsluitend hypothese, door niets gesteund.

6°. *Vasomotorische stoornissen zouden bloed en daarmede chloriden aan de niercirculatie onttrekken.* Verklaart niet het lage NaCl-gehalte van het bloed bij pneumonie.

7°. *De groote hoeveelheid stofwisselingsproducten, aan het bloed afgegeven, zou den osmotischen druk van het serum zoover doen stijgen, dat de chloriden uit het serum naar de weefsels moeten trekken.*

Hierbij is een verhoogde of normale osmotische druk van het bloedserum een eerste vereischte. Er zijn echter tal van infectieziekten met een verhoogde stofwisseling en lagen osmotischen druk van het serum.

8°. *NaCl-retentie is secundair aan de waterretentie.* Onmogelijk, want NaCl- en waterretentie loopen niet parallel.

9°. *De chloriden worden niet uitgescheiden, omdat de nier beschadigd is.* Bij nephritis vindt men deze chloorretentie naast vermeerderde stikstofuitscheiding bijna nooit. Bovendien zou men volgens de schrijvers een verhoogd NaCl-gehalte van het serum moeten verwachten, wanneer in de nieren een barrière te vinden was.

10°. *Het chloor zou in een niet-diffusibelen vorm, afkomstig van het afgebroken orgaan-eiwit, circuleeren.* Dan zou het NaCl-gehalte van het serum eer verhoogd dan verlaagd moeten zijn. Bovendien zou dan naast de chloorretentie ook een stikstofretentie moeten zijn: het omgekeerde geschiedt echter.

Over de 7 eerst genoemde hypothesen is het oordeel vrijwel geveld. Zij zijn onvoldoende om de chloorretentie te verklaren en bovendien niet in overeenstemming met goed geconstateerde feiten.

Over de onderstelling, dat chloorretentie secundair aan waterretentie zou zijn, schijnen de meeningen nog niet vast te staan. Er zijn nog vrij veel onderzoekers, die aannemen, dat de waterretentie, zooal niet de eenige oorzaak dan toch een belangrijke factor van de chloorretentie is. Het zal dus noodig zijn aan eigen gevallen dit verband nader te toetsen.

Over de hypothese van RÖHMANN, de niet-diffusibele verbinding waarin de chloriden zouden circuleeren, waren de akten eigenlijk ook reeds gesloten.

Gelijk op blz. 42 gezegd, zijn er waarnemingen te vinden, die erop wijzen, dat het niet onmogelijk is, dat tijdens de acute infectie-ziekten het chloor op andere wijze gebonden is dan in normalen toestand.

Het scheen dus noodig nog eens te zoeken naar het albumine-chloride, waaraan RÖHMANN gedacht heeft.

Ten slotte zal het blijken, dat de argumenten, welke tegen de nierinsufficientie, speciaal voor chloriden zijn ingebracht, niet geheel steekhoudend zijn. Daarom is ook nog eens de rol der nieren ten opzichte van de chloorretentie nagegaan.

HOOFDSTUK II.

Methoden der chloorbepalingen.

Bij de proeven, welke in de volgende bladzijden zullen worden medegedeeld, spelen de titraties der chloriden een zeer belangrijke rol. Aangezien meestal slechts kleine hoeveelheden vloeistof ter beschikking stonden, was het van belang over een zeer nauwkeurige methode te beschikken. De moeilijkheden, waarmede aanvankelijk geworsteld werd, rechtvaardigen een kleine uitweiding over de techniek der chlooranalyse, vrnl. in sterk eiwithoudende vloeistoffen.

Het meest werden de hoeveelheden chloor in bloed, bloedserum of urine getitreerd.

Het chloorgehalte van het bloed en het bloedserum werd volgens verschillende methoden nagegaan.

Het bloed werd eerst onteiwit. Daartoe werden 5 of 10 c.c.M. bloed verdund met de 10-voudige hoeveelheid gedestilleerd water. Hierbij werden 2 c.c.M. Acid. aceticum glaciale gevoegd. In een porseleinen schaal werd deze oplossing verwarmd tot duidelijke dampvorming. Nu wordt 20 c.c.M. van een 20 % Natrium carbonaat-oplossing toegevoegd. De vloeistof schuimt sterk en de kleur wordt als die van café au lait. Na even doorkoken wordt heet gefiltreerd en het filter terdege met warm water nagespoeld.

Dit is het zwakke punt van de methode. Ten eerste wordt de hoeveelheid vloeistof, welke door dit uitwasschen ontstaat, zeer groot. De hoeveelheid NaCl uit

de 5 of 10 c.c.M. bloed is zoo klein ten opzichte van de groote hoeveelheid water, waarin het opgelost is, dat men later weer ter wille van de nauwkeurigheid van de reacties op chloor moet indampen.

Ten tweede ziet men vaak, dat door het uitwasschen van het zwarte praecipitaat, allerlei kleurstoffen en denkelijk ook eiwitten weer worden meegespoeld. Meestal moet men daarom het filtraat door toevoegen van overmaat salpeterzuur ten tweede male onteiwitten. Dan moet weer gefiltreerd worden en het uitwasschen van het neerslag vermeerdert de hoeveelheid vloeistof weer met een aanzienlijke quantiteit.

Heeft men ten slotte een heldere oplossing, die tot een behoorlijk volumen is ingedampt, dan ontstaat bij de titratie van het chloor een nieuwe moeilijkheid, die in vele gevallen alle moeite vergeefsch doet zijn.

De titratie van het chloor, volgens VOLHARD, werd n.l. als volgt uitgevoerd. Er werd overmaat van een $AgNO_3$-oplossing bij de vloeistof gevoegd. Al het aanwezige chloor werd gebonden tot AgCl en een zekere hoeveelheid $AgNO_3$ bleef vrij. Om te bepalen hoeveel $AgNO_3$ niet gebonden werd, filtreerde men het AgCl af. Bij het heldere filtraat werd 3 c.M³ van een verzadigde oplossing van alumen ferri ammonicum gevoegd en nu laat men een Rhodaanammonium-oplossing toevloeien tot een bruine kleur ontstaat: op dit oogenblik is al het aanwezige $AgNO_3$ gebonden tot Rhodaanzilver dat wit is en vormt het Rhodaanammonium met het ijzerzout een bruine verbinding. Uit de gebruikte hoeveelheid Rhodaanammonium kan men de vrije hoeveelheid $AgNO_3$ berekenen. Men weet dus hoeveel $AgNO_3$ tot AgCl gebonden is en kan

dus becijferen, hoeveel chloor in de oplossing aanwezig was.

De groote moeilijkheid is het affiltreeren van het AgCl. Het schijnt n.l., dat bij het onteiwitten van het bloed, colloïde stoffen in het filtraat overgaan: deze colloïden zijn de oorzaak van het feit, dat het AgCl zich vormt als een uiterst fijn verdeelde suspensie, die door alle filterporiën heenloopt en zelfs niet door langdurig centrifugeeren neer te slaan is. Zoolang dit fijne AgCl in suspensie aanwezig is, kan men niet nauwkeurig het vrije $AgNO_3$ met Rhodaanammonium terugtitreeren, aangezien gevaar bestaat, dat een deel van het AgCl zich ook met Rhodaanammonium bindt. Dan geeft dus de vorming van het bruine ijzerzout niet meer het punt aan, waar alle $AgNO_3$ gebonden is, doch men krijgt door het mededoen van het AgCl aan de reactie den indruk alsof veel meer $AgNO_3$ vrij blijft dan inderdaad het geval is. Bovendien is de omslag van wit naar bruin in deze gevallen zeer weinig scherp.

De zoo juist genoemde moeilijkheden bij de titratie doen zich bijzonder sterk gevoelen bij de bepaling van het chloorgehalte van het serum. Het onteiwitten van het serum geschiedt door het serum acht maal te verdunnen en dan op het waterbad geruimen tijd te verwarmen. Na ± 15 minuten wordt 1 druppel verdund azijnzuur toegevoegd en nu wordt op de open vlam nog even nagekookt. Er wordt warm gefiltreerd en het neerslag degelijk uitgewasschen. In het filtraat wordt op de juist beschreven methode van VOLHARD het chloor bepaald. Juist bij het serum heeft men veel last van de vorming van een onfil-

treerbaren vorm van AgCl, die de titratie onherroepelijk doet mislukken.

Het onteiwitten door middel van colloïdaal ijzerhydroxyde is voor chloortitraties niet te gebruiken, aangezien de zuiverste praeparaten, welke de chemische fabrieken leveren, steeds 3 % chloriden bevatten.

Deze moeilijkheden treden bij het verwerken van bloed van bepaalde diersoorten extra sterk op den voorgrond. Terwijl in paarden- en koeienbloed in den regel op de boven beschreven wijze het chloor wel te bepalen is, ontmoette men de grootste bezwaren bij menschen- en hondenbloed. De vorming van het colloïdale AgCl is bijna niet te vermijden bij deze bloedsoorten, met het bekende noodlottige gevolg.

Bovendien kan men in het algemeen reeds zeggen, dat een titratie, waarbij driemaal minstens gefiltreerd moet worden en waarbij veel kans bestaat, dat de te bepalen stof met het neerslag medegesleept wordt, in nauwkeurigheid moet lijden.

Om al deze redenen ben ik Dr. Visser, den voormaligen chemicus van de Medische Kliniek te Groningen, veel dank verschuldigd voor de aanwijzing eener methode, die al de genoemde bezwaren en moeilijkheden ontgaat. Pas nadat deze methode werd toegepast, konden de verschillende vragen, welke de chloorretentie met zich brengt, krachtig aangevat worden.

De methode, hier bedoeld, is de gewijzigde methode van Korányi [1]). Korányi geeft op, dat men voor chloorbepalingen in serum of bloed eerst overmaat HNO_3 moet toevoegen. Daarna laat men de $AgNO_3$-

[1]) Korányi. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34. 1898.

oplossing toevloeien en verwarmt nu onder toevoegen van kristalletjes Kaliumpermanganaat. Alle organische stoffen worden geoxydeerd en ten slotte heeft men een waterheldere eiwitvrije vloeistof, waarin op den bodem stukjes AgCl liggen. Door het toevoegen van Kaliumpermanganaat wordt de vloeistof donker violet. Bij het verhitten met salpeterzuur ontstaat de donkerbruine kleur van Mangaanperoxyde. Zoolang nog organische stoffen aanwezig zijn, ziet men dat de bruine kleur bij het koken verdwijnt en de vloeistof een wit troebel aspect krijgt. De moeilijkheid bij de methode van Korányi is het punt te bepalen, waar men geen permanganaat meer toevoegen mag. Geeft men te weinig, dan blijven organische producten ongeoxydeerd en wordt door deze de omslag bij het terugtitreeren met Rhodaanammonium onscherp. Voegt men te veel permanganaat toe, dan blijft het Mangaanperoxyde bestaan en is de vloeistof donkerbruin en derhalve titratie niet mogelijk.

Bij de zeer rationeele modificatie van deze methode, welke Dr. Visser aanbracht, voegt men overmaat permanganaat toe, zoodat de vloeistof ondanks voortgezette verwarming bruin blijft. Men is dan dus zeker, dat alle oxydabele verbindingen geoxydeerd zijn. Nu druppelt men een sterke oxaalzuuroplossing in de kokende vloeistof, tot de heldere witte kleur teruggekeerd is. Het oxaalzuur wordt n.l. snel tot water en koolzuur geoxydeerd, waarbij de zuurstof van het mangaanperoxyde gebruikt wordt. Er ontstaat dus weer kleurloos mangaannitraat. Men heeft dan alle organische stoffen verbrand, behalve een kleine hoeveelheid oxaalzuur. Oxaalzuur echter heeft zelfs in

overmaat geen invloed op den omslag bij terugtitreeren met Rhodaanammonium.

Na afkoelen kan men direct in de vloeistof de overgebleven hoeveelheid $AgNO_3$ bepalen met Rhodaanammonium, doch beter is het 24 uur te wachten. Het blijkt, dat 't AgCl in dezen korreligen vorm niet deelneemt aan de vorming van Rhodaanzilver. Mocht men toch nog een geringe onnauwkeurigheid vreezen, dan is de filtratie nu uiterst gemaklijk.

Waar deze methode alle moeilijkheden en bezwaren vermijdt, die boven bij het onteiwitten beschreven zijn, moet men dezen gewijzigden vorm van Korányi's methode verre verkiezen boven de vroeger genoemde methoden.

Ook de klassieke methode, het veraschen van het serum of bloed onder toevoegen van Na_2CO_3 [Bunge], is veel tijdroovender en zeker niet nauwkeuriger. Het is immers bekend, dat chloor reeds bij betreklijk lage temperatuur vluchtig wordt. De verasching moet daarom zeer voorzichtig geschieden en de temperatuur moet zoo geregeld worden, dat de platina-schaal slechts zeer zwak rood gloeit. Zelfs bij de meest voorzichtige verasching zijn echter niet steeds verliezen te vermijden, die bij de verbranding met salpeterzuur en Kaliumpermanganaat niet mogelijk zijn wegens de veel lagere temperatuur, welke hierbij ontwikkeld wordt.

Er zijn nog slechts enkele kleinigheden, waarop men bij het uitvoeren van de gewijzigde methode van Korányi moet letten.

Nadat men bij het serum of bloed overmaat salpeterzuur en zilvernitraat gevoegd heeft, laat men — nog in de koude — wat kristallen Kaliumpermanganaat in

de vloeistof vallen. Nu wordt de kolf zacht verwarmd. Direct in den aanvang is een zoo aanzienlijke overmaat oxydabele stof aanwezig, dat de vloeistof bij het koken zeer hoog opschuimt. Zoodra men dus ziet, dat de schuimvorming begint, giet men versch salpeterzuur bij. De vloeistof houdt op met koken. Wanneer na eenigen tijd de temperatuur weer zoover gestegen is, dat het kookpunt opnieuw is bereikt, is, bij het serum althans, zooveel organische stof reeds verbrand, dat slechts weinig schuim gevormd wordt en men de vloeistof rustig kan laten koken.

Bij het bloed duurt het gewoonlijk wat langer, vóór zooveel organische stof verbrand is, dat bij het koken niet al te veel schuim gevormd wordt. Bij het verbranden van bloed moet men daarom vaak in den aanvang de kolf eenige malen van de vlam afnemen, even laten afkoelen, opnieuw verwarmen enz., voor het gevaar van overschuimen geheel verdwenen is.

Kookt nu de vloeistof zonder al te veel schuimvorming, dan ziet men al spoedig de bruinzwarte kleur overgaan in een grijze, als bewijs dat alle mangaanperoxyde tot mangaannitraat gereduceerd is. Het toevoegen van versch Kaliumpermanganaat geschiedt het beste bij zeer kleine hoeveelheden en terwijl de vlam afgedraaid is. Komt nl. versch permanganaat in de vloeistof, dan gaat de oxydatie bij kookhitte zoo snel, dat de vloeistof te sterk schuimt. Is echter het Kaliumpermanganaat toegevoegd, dan kan men weer rustig koken.

Verdwijnt de bruine kleur niet meer, dan is het oxydatieproces geeindigd en ontkleurt men door toevoegen van oxaalzuur.

Vóór men de overmaat $AgNO_3$ terugtitreert, moet de vloeistof volkomen afgekoeld zijn. Het beste is zelfs haar een nacht over in 't donker te bewaren. In de warmte ziet men nl., dat de omslag van wit in bruin niet scherp is en telkens weer in wit verandert. De ijzer-ammoniak-aluin moet een *verzadigde*, waterige oplossing zijn.

Op deze wijze gaat het bepalen van chloor in eiwitrijke vloeistoffen uiterst nauwkeurig en zeer snel: men moet alleen bij het begin van het verbrandingsproces wat voorzichtig zijn, opdat de vloeistof niet overkookt.

Het bepalen der chloriden in de urine gaat zeer nauwkeurig volgens de filtratie-methode. Bij 5 c.c. M. urine wordt 2 c.c.M. ijzer-ammoniak-aluin en 1 c.c.M. HNO_3 gevoegd. Dan laat men zooveel $AgNO_3$ toevloeien tot geen nieuw AgCl zich meer vormt. Men moet deze witte suspensie dan bijvullen met gedestilleerd water tot 100 c.M³. Hierdoor scheidt het AgCl zich in korreltjes af. Men filtreert en titreert de $AgNO_3$ van het filtraat terug met Rhodaanammonium.

Het is verstandig bij de 5 c.M³. urine vóór men nog iets anders toevoegt, zooveel druppels van een 10 % Kaliumpermanganaat oplossing te voegen, tot de violette kleur niet meer direct verdwijnt. Dan is in de urine het grootste deel der hinderlijke organische stoffen geoxydeerd.

Deze methode geeft zeer goede resultaten.

Later werd echter ook voor de chloortitratie in de urine steeds de gewijzigde methode van Kobányi gebruikt, aangezien deze bij het verwerken van vele urines eenvoudiger is.

HOOFDSTUK III.

Over een niet-diffusibele chloorverbinding als oorzaak van de chloorretentie.

RÖHMANN [1]), die de niet-diffusibele chloorverbinding ter verklaring van de chloorretentie aannam, heeft niet getracht op directe wijze deze verbinding aan te toonen. Evenmin konden NOËL PATON, DUNLOP en MACADAM [2]), alhoewel zij aan een albuminiumchloride dachten, tot een beslissing in deze vraag komen.

Verbindingen van eiwit en chloor, echte albuminiumchloriden, zijn door BUGARSZKY en LIEBERMANN [3]) werkelijk gemaakt en hun aanwezigheid in het serum was dus niet geheel onmogelijk.

Het scheen daarom het beste in het serum van normale menschen en van pneumonielijders naar niet-diffusibele chloorverbindingen te zoeken.

Tot voor kort was de eenigste opgave omtrent deze vraag te vinden in het opstel van HUTCHISON. Hij dialyseerde nl. het pleuritisch exsudaat van een patient met croupeuze pneumonie en vond, dat al het chloor de dialyse membraan passeerde.

Voor korten tijd berichtte RONA [4]) in een lange reeks van proeven, dat hij met zijn verbeterde dialyse-methode — de compensatie-dialyse — gevonden had,

[1]) l. c.
[2]) l. c.
[3]) BUGARSZKY und LIEBERMANN. Pflüger's Archiv. Bd. 72. 1898.
[4]) RONA. Biochem. Zeitschr. 1912.

dat in het *normale* serum bij verschillende dieren al het chloor in diffusibelen vorm aanwezig is.

HAMBURGER [1]) heeft een eenvoudige methode beschreven, waardoor men in het serum, diffusibel- van niet-diffusibel alkali kan scheiden, nl. door neerslaan met overmaat 96 % alcohol. De niet-diffusibele eiwitverbindingen worden hierdoor gepraecipiteerd, de diffusibele zouten Na_2CO_3, $NaHCO_3$ en Na_2HPO_4 gaan in de 64% alcohol in oplossing. Theoretisch zijn tegen deze methoden wellicht eenige bedenkingen te opperen, het feit, dat de compensatie-dialyse echter dezelfde waarden geeft als deze alcohol-methode, bewijst het goede recht ervan.

Bij het chloor valt bovendien een der ernstigste argumenten weg. Men kan nl. denken, dat bij de wateronttrekking, door alcohol veroorzaakt, evenwichten veranderen. Het evenwicht albumine-Cl + HOH $\rightleftarrows$ albumine-OH + HCl zou door wateronttrekking veranderen in die richting, dat meer albumine-chloride optreedt, d.w.z. men zou minder diffusibele verbindingen vinden dan oorspronkelijk aanwezig waren.

Men vindt echter, dat bij het serum al het chloor in het alcoholextract gaat. Bepaalt men bijv. het chloor in het alcoholextract van 4 c.c.M. serum, dan vindt men dezelfde waarde als wanneer men het chloorgehalte van 4 c.c.M. serum direct bepaalt. Omgekeerd vindt men bij het verbranden van het witte eiwitneerslag met Kaliumpermanganaat en salpeterzuur geen spoor chloor meer in het neergeslagen eiwit.

---

[1]) HAMBURGER. Arch. f. Anat. und Physiol. 1898.

Als voorbeeld mogen 2 gevallen gelden:

I. M ♀.

a. Het chloorgehalte van 4 c.c. serum komt overeen met 4.65 c.c. $AgNO_3$.

b. Het chloorgehalte van het alcoholische extract van 4 c.c. serum komt overeen met 4.64 c.c. $AgNO_3$.

c. In het eiwit-neerslag geen chloor aan te toonen.

II. D ♂.

a. Het chloorgehalte van 4 c.c. serum komt overeen met 4.83 c.c. $AgNO_3$.

b. Het chloorgehalte van het alcoholische extract van 4 c.c. serum komt overeen met 4.81 c.c. $AgNO_3$.

c. In het eiwitneerslag is geen chloor aan te toonen.

Ook hier komen dus de resultaten van compensatie-dialyse en alcoholmethode met elkaar precies overeen. *Al het chloor van het serum is in diffusibelen vorm aanwezig.*

Wat voor het chloor van het serum van den gezonde geldt, geldt ook voor het chloor van het pneumonie-serum.

Bij 4 gevallen van pneumonie werd op de boven beschreven wijze nagegaan of in het serum chloor in niet-diffusibelen vorm voorkwam. In alle vier gevallen was het chloorgehalte van 4 c.c.M. serum en het chloorgehalte van het alcoholische extract precies hetzelfde. Bovendien bleek, dat het witte eiwitneerslag geen spoor chloor bevatte.

Deze bepalingen brengen dus de definitieve beslissing in deze vraag. RÖHMANN's hypothese over het ontstaan der chloorretentie is onjuist. *Chloor in niet-diffusibelen toestand is in het bloedserum van den pneumonicus niet te vinden.*

Van 2 gevallen volgen hier de getallen:

I. Pneum. Crupposa. ♂ K. Sterke chloorretentie.

a. Het chloorgehalte van 4 c.c. serum komt overeen met 4.23 c.c. $AgNO_3$.

b. Het chloorgehalte van het alcoholische extract van 4 c.c. serum komt overeen met 4.20 c.c. $AgNO_3$.

c. In het eiwit-neerslag is geen chloor meer aan te toonen.

II. Pneum. Crupposa. ♂. Sterke chloorretentie.

a. Het chloorgehalte van 4 c.c. serum komt overeen met 4.36 c.c. $AgNO_3$.

b. Het chloorgehalte van het alcoholische extract van 4 c.c. serum komt overeen met 4.32 c.c. $AgNO_3$.

c. In het eiwit-neerslag is geen chloor meer aan te toonen.

HOOFDSTUK IV.

Nephritis als oorzaak van de Chloorretentie.

Fränkel en Reiche [1]) dachten, op grond van een anatomisch onderzoek, dat zij als oorzaak van de chloorretentie een nephritis mochten aannemen. Het chloor zou dan wel aan de nieren ter uitscheiding worden aangeboden, doch de nieren zouden door een ontsteking hun werk niet kunnen doen.

Hiertegen zijn twee zwaar wegende argumenten te berde gebracht. Eerstens zou bij de nephritis de chlooruitscheiding in den regel anders verloopen dan bij de pneumonie. Het is echter niet mogelijk de chloor-uitscheiding bij de nephritis te karakteriseeren. Bij elk geval van nephritis verandert de chloor-stofwisseling en ongetwijfeld zijn er gevallen, waar een overeenkomst te vinden is met de chloor-stofwisseling der pneumonici.

Bovendien werd steeds gezegd: indien de hindernis in de nieren zat, moest men abnorm hooge NaCl-waarden van het serum verwachten. Het omgekeerde is het geval bij de pneumonie. Moge ook theoretisch bij de nephritis een hooge chloor-waarde van het serum verwacht kunnen worden, practisch komt dit niet uit

Zeer talrijke chloor-analyses van bloed en serum vindt men bij Biernacki [2]). Op blz. 479 van zijn opstel

[1]) l. c.

[2]) Biernacki. Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 24. 1894.

vindt men een lijstje over het chloorgehalte van het bloed bij gezonden en zieken. De meeste nephritiden, die men daaronder vindt, hebben een NaCl-gehalte van het bloed, dat vrij ver onder den norm ligt.

Een dergelijke observatie vindt men bij STRAUSZ [1]). Van de 8 NaCl-analyses bij chronische interstitieele nephritis wordt in 5 gevallen een lagere NaCl-waarde van het bloed gevonden, dan normaliter het geval is.

Deze opmerking vindt men dan ook bij de meeste andere schrijvers. De reden van deze betreklijke chloorarmoede is tweeledig. Reeds in de allereerste publicaties van WIDAL over de retentie der verschillende urinebestanddeelen bij nephritis wordt gewezen op het verschil, dat bestaat tusschen ureum en NaCl. Bij de ureum-retentie stijgt het ureum-gehalte van het bloed sterk, bij de zout-retentie het NaCl-gehalte weinig of niet: het zout wordt opgeborgen in de weefsels en in de weefsel-vloeistof.

Ten tweede is het dieet bij nephritis meestal chloorarm, in elk geval niet chloor-rijk. In tegenstelling met de vroegere opvattingen, weet men thans, dat het chloorgehalte van het bloedserum direct afhankelijk is van de hoeveelheid toegevoerd NaCl. Er is namelijk een constante verhouding op te geven, welke bestaat tusschen het NaCl-gehalte van het serum en het NaCl-gehalte van de urine. Aangezien al het toegevoerde NaCl bij den gezonde in de urine verschijnt, heeft dus het dieet invloed op het chloorgehalte van het serum. Door het nephritis-dieet als zoodanig zou men dus

[1]) STRAUSZ. Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. 1902. Berlin, Verlag J. HIRSCHWALD.

een laag chloorgehalte van het serum vinden. Zelfs indien het chloorgehalte van het serum door de retentie in de nieren relatief hoog zou zijn, zou toch nog het chloorgehalte van het serum wegens het chloorarme dieet iets kleiner kunnen zijn dan de waarde, welke men normaliter vindt. *Daarom spreekt het lage NaCl-gehalte van het pneumonie-serum niet tegen een nephrogene retentie.*

Deze redeneering geeft echter direct het middel om na te gaan of bij een bepaald individu de chlooruitscheiding in de nieren gestoord is of niet. Men moet daartoe eerst de verhouding kennen, welke bestaat tusschen chloorgehalte van het serum en chloorgehalte van de urine.

Door Ambard en Moreno [1]) is nagegaan of een verband bestaat tusschen het ureumgehalte van bloed en urine. Daarbij bleek, dat, indien het ureumgehalte van het bloed constant blijft, de hoeveelheid ureum, per 24 uur verwijderd, omgekeerd evenredig is met de wortel uit de ureumconcentratie van de urine.

Ambard en Weill [2]) passen dezen regel ook toe op de chlooruitscheiding. Ten einde alle gevallen onder één gezichtspunt te brengen, wordt de hoeveelheid NaCl, welke uitgescheiden wordt, omgerekend op een concentratie van 14 °/oo. Gesteld er wordt uitgescheiden 1800 c.c. urine met een NaCl-gehalte van 6 °/oo. Indien nu de NaCl-concentratie van de urine 14 °/oo geweest was, zou dit individu een andere hoeveelheid NaCl uitgescheiden hebben. Immers de hoeveelheid NaCl

[1]) Ambard et Moreno. Semaine Medicale 1911.
[2]) Ambard et Weill. Ibidem. 1912.

per 24 uur verwijderd, is omgekeerd evenredig met den wortel uit de NaCl-concentratie.

Bij een concentratie van 6 °/oo werd 1,800 × 6 = 10,8 gr. NaCl geëlimineerd. Stel de hoeveelheid NaCl, welke bij een concentratie van 14 °/oo zou verwijderd zijn, is x.

Nu geldt:

$$\frac{10,8}{x} = \frac{\sqrt{14}}{\sqrt{6}} \text{ dus } x = \frac{\sqrt{6}}{\sqrt{14}} \times 10,8 = \frac{2.45}{3.74} \times 10.8 = 7.08.$$

Dit individu, dat dus bij een concentratie van 6 °/oo in het geheel 10.8 gr. NaCl uitscheidt, zou dus bij een concentratie van 14 °/oo, 7.08 gr. NaCl met de urine elimineeren.

Zoo kan men van elk individu berekenen, hoeveel NaCl hij zou uitscheiden, indien de NaCl-concentratie van de urine 14 °/oo bedroeg.

Indien men nu van een groot aantal menschen opteekent het NaCl-gehalte van het serum en de hoeveelheid NaCl per 24 uur uitgescheiden (omgerekend op een NaCl-concentratie van 14 °/oo) dan blijkt hier allereerst, dat bij een normaal individu de NaCl-uitscheiding met de urine reeds praktisch tot nul kan dalen, terwijl in het serum nog een groote hoeveelheid NaCl aanwezig is.

Hieruit blijkt dus, dat er een NaCl-gehalte van het serum bestaat, welke de drempelwaarde voor de NaCl-uitscheiding door de nieren vormt. Zinkt het NaCl-gehalte van het serum tot die waarde of er onder, dan wordt geen NaCl meer met de urine uitgescheiden.

De bepalingen, welke door Ambard en Weill worden opgegeven, zijn de volgende:

	Hoeveelheid urine	Concentratie NaCl van de urine	Tot. Hoeveelheid NaCl per 24 uur	Teruggerekend op 14 °/oo	NaCl van het serum
I.	0.48 L.	1.73 °/oo	0.83 gr.	0.29 gr.	5.68 °/oo
II.	5.25 L.	1.70 °/oo	8.92 gr.	2.97 gr.	5.86 °/oo
III.	0.947 L.	6.10 °/oo	5.76 gr.	3.79 gr.	5.86 °/oo
IV.	0.840 L.	7.6 °/oo	6.38 gr.	4.64 gr.	5.88 °/oo
V.	0.959 L.	10.9 °/oo	10.45 gr.	8.56 gr.	5.95 °/oo
VI.	1.440 L.	10.8 °/oo	15.55 gr.	13.84 gr.	6.06 °/oo
VII.	1.08 L.	15.6 °/oo	16.85 gr.	17.10 gr.	6.10 °/oo
VIII.	1.2 L.	17.7 °/oo	21.24 gr.	23.7 gr.	6.15 °/oo
IX.	1.47 L.	18.0 °/oo	26.4 gr.	29.8 gr.	6.19 °/oo
X.	1.71 L.	16.9 °/oo	28.9 gr.	31.8 gr.	6.24 °/oo
XI.	3.05 L.	12.7 °/oo	38.7 gr.	35.9 gr.	6.28 °/oo
XII.	3.009 L.	15.2 °/oo	45.73 gr.	47.1 gr.	6.31 °/oo
XIII.	5.21 L.	15.9 °/oo	82.50 gr.	87.87 gr.	6.65 °/oo

Hieruit blijkt, dat de drempelwaarde voor de NaCl uitscheiding bij een NaCl-gehalte van het serum iets onder 5.68 °/oo ligt. De drempelwaarde is inderdaad 5.62 °/oo NaCl.

Bij nadere beschouwing der tabel kan men de volgende bijzonderheden opmerken.

Voor de hoeveelheid NaCl met de urine uitgescheiden, is alleen belangrijk de hoeveelheid NaCl, welke het serum boven de drempelwaarde bevat. In 2 willekeurige gevallen verhouden zich de hoeveelheden NaCl, met de urine uitgescheiden, als de kwadraten van de hoeveelheid NaCl, welke het serum boven de drempelwaarde bevat.

Neemt men bijvoorbeeld geval I en VII:

Het NaCl-gehalte van het serum in I is 5.68 °/oo = 5.62 °/oo + 0.06 °/oo. Stel het NaCl-gehalte van het serum in VII is 5.62 °/oo + x.

$$\left(\frac{0.06}{x}\right)^2 = \frac{29}{1710},$$

$$x^2 = \frac{1710}{29} \times 0.0036 = \frac{6.15}{29} = 0.21. \quad x = \sqrt{0.21} = 0.46.$$

Het NaCl-gehalte van het serum in VII zou dus worden 5.62 + 0.46 = 6.08 ‰ NaCl. Er wordt gevonden 6.10 ‰ NaCl.

Zoo vindt men werkelijk, dat een verband bestaat tusschen het NaCl-gehalte van het serum van 2 individuen en de hoeveelheid NaCl door hen per 24 uur uitgescheiden.

Behalve deze verhouding tusschen het zoutgehalte van het serum van 2 individuen en het zoutgehalte hunner urines, bestaat ook een verhouding tusschen het zoutgehalte van het serum en de urine van een bepaald individu.

Bij alle gezonden nl. is het NaCl-gehalte van het serum, gedeeld door den wortel uit de hoeveelheid NaCl, per dag uitgescheiden, constant: dus $\frac{\text{NaCl-serum}}{\sqrt{\text{NaCl-urine}}} = K.$

Deze K is voor alle gezonden gelijk en te berekenen.

Op deze wijze is het dus mogelijk een objectief oordeel te krijgen over de vraag of de NaCl-uitscheiding van een bepaald individu normaal is of niet. In verband met de vraag of bij de pneumonie werkelijk de NaCl-uitscheiding door de nieren geleden heeft of niet, werden deze berekeningen en redeneeringen aan de eigen gevallen getoetst.

Ter berekening van de drempelwaarde voor de NaCl-uitscheiding werden 2 gevallen vergeleken. De eene was een typhoïd patient, welke alle NaCl, welke hem werd toegevoerd, uitscheidde. De andere was een vrouw met spondylitis klachten, zonder koorts en met een normale chloor-uitscheiding.

Geval A scheidde 1600 c.c.M. urine uit met een NaCl-gehalte van 2.23 °/oo.

Totaal uitscheiding $1600 \times 2.23 = 3.57$ gr. NaCl. Dit omgerekend op 14 °/oo wordt:

$$\sqrt{\frac{2.23}{14}} \times 3.57 = \frac{1.5}{3.74} \times 3.57 = \mathbf{1.42 \text{ gr. NaCl.}}$$

Het NaCl-gehalte van het serum bedroeg in dit geval *5.78 °/oo NaCl.*

Geval B scheidde 1950 c.c.M. urine uit met een NaCl-gehalte van 5.81 °/oo.

Totaal uitscheiding $1950 \times 5.81 = 11.35$ gr. NaCl. Dit omgerekend op 14 °/oo wordt:

$$\sqrt{\frac{5.81}{14}} \times 11.35 = \frac{2.42}{3.74} \times 11.35 = \mathbf{7.35 \text{ gr. NaCl.}}$$

Het NaCl-gehalte van het serum bedroeg in dit geval *6.01 °/oo NaCl.*

Stel de drempelwaarde voor de NaCl-uitscheiding is D.

Gelijk vroeger gezegd, verhouden in 2 willekeurige gevallen de hoeveelheden NaCl, met de urine uitgescheiden, zich als de kwadraten van de hoeveelheid NaCl, welke het serum boven de drempelwaarde bevat. Noemt men de drempelwaarde D, dan geldt:

$$\frac{1.42}{7.35} = \left(\frac{5.78-D}{6.01-D}\right)^2$$

$$\frac{5.78-D}{6.01-D} = \sqrt{\frac{1.42}{7.35}} = \frac{1.19}{2.72} = 0.438.$$

$$5.78-D = 0.438(6.01-D).$$

$$5.78-D = 2.63-0.438\ D$$

$$0.562\ D = 3.15.$$

$$D = 5.60.$$

Zoo blijkt dus, dat de drempelwaarde voor de NaCl-uitscheiding is een NaCl-gehalte van het serum van 5,60 °/oo NaCl, een waarde, die met de 5,62 °/oo NaCl van de Fransche onderzoekers goed overeenkomt.

Niet zoo goed komt de waarde van de Konstante overeen. Bij de berekening hiervan moet men rekening houden met de electrolytische dissociatie van het NaCl, dat in het serum aanwezig is.

Men neme b.v. het geval B zoo juist genoemd. Hier is in het serum boven de drempelwaarde 6.01 — 5.60 = 0.41 °/oo NaCl aanwezig.

In een oplossing van 6 °/oo NaCl, waarmede het serum ongeveer overeenkomt, zijn ongeveer 15 °/o moleculen, doch 85 °/o ionen. Van de 0.41 °/oo NaCl zijn dus

0.15 × 0.41 = 0.0615 NaCl moleculen.

0.85 × 0.41 NaCl is in ionen gesplitst.

Na + = 23. Cl− = 35,5. NaCl = 58,5.

Van deze 0.85 × 0.41 zijn dus

$$\frac{23}{58.5} \times 0.85 \times 0.41 = 0.334 \times 41 = 0.137 \text{ Na + ionen.}$$

$$\frac{35.5}{58.5} = 0.85 \times 0.41 = 0.515 \times 0.41 = 0.212 \text{ Cl − ionen.}$$

Zoowel voor de NaCl moleculen als voor de Na + ionen en voor Cl − ionen geldt dezelfde Konstante en wel is

$$\frac{\text{NaCl, Cl − of Na + Serum}}{\text{NaCl, Cl − of Na + urine}} = K \text{ dus is}$$

$$\text{NaCl, Cl − of Na + urine} = \left(\frac{\text{NaCl, Cl − of Na + serum}}{K}\right)^2.$$

De hoeveelheid NaCl moleculen van de urine is dus

$$\frac{0.0615^2}{K^2} = \frac{0.00379}{K^2}$$

De hoeveelheid Na + ionen van de urine is dus

$$\frac{0.137^2}{K^2} = \frac{0.0188}{K^2}$$

De hoeveelheid Cl − ionen van de urine is dus

$$\frac{0.212^2}{K^2} = \frac{0.0449}{K^2}$$

Aangezien voor 58.5 gram moleculen NaCl 23 gram ionen Na +

en 35,5 gram ionen $Cl-$ noodig zijn, moeten dus, aangezien $\frac{0.0449}{K^2}$ $Cl-$ ionen uitgescheiden worden, minstens $\frac{0.0449}{K^2} \times \frac{23}{35.5} = \frac{0.0291}{K^2}$ $Na+$ ionen in de urine verschijnen.

De bron hiervoor is het Na_2CO_3, Na_2HPO_4 etc.

In het geheel komen dus in de urine van deze vrouw:

$$\frac{0{,}00379 + 0.0291 + 0.0449}{K^2} = \frac{0.0778}{K^2}$$ gewichtsdeelen NaCl.

Men vindt werkelijk 7.35 gr. NaCl dus:

$$\frac{0.0778}{K^2} = 7.35$$

$$K = \sqrt{\frac{0.0778}{7.35}} = \frac{0.272}{2.71} = 0.103.$$

De Konstante, welke de Franschen vinden, is 0.073.

Zoo zou men dus in elk geval uit het NaCl-gehalte van de urine het NaCl-gehalte van het serum kunnen berekenen, door gebruik te maken van deze Konstante. Dit zou echter vrij ingewikkeld zijn, aangezien men steeds in aanmerking zou moeten nemen de dissociatie van de NaCl-moleculen.

Het is daarom gemaklijker om gebruik te maken van den reeds meermalen genoemden regel: van 2 individuen verhouden de hoeveelheden NaCl van de urine zich als de kwadraten van de hoeveelheid NaCl, welke het serum boven de drempelwaarde bevat.

Indien men wist, hoeveel NaCl [q gram] met de urine zou worden verwijderd, wanneer het serum 1 gram NaCl boven de drempelwaarde bevatte, dan zou voor een willekeurig individu B met een NaCl-uitscheiding van p gram en een NaCl-gehalte van het serum boven de drempelwaarde X gelden:

$$\frac{X^2}{1^2} = \frac{p}{q} \qquad X = \sqrt{\frac{p}{q}}$$

Kent men dus q, dan is voor elk individu uit het NaCl-gehalte van de urine direct het NaCl-gehalte van het serum te berekenen. Het is niet moeilijk het NaCl-gehalte van de urine te berekenen, indien het serum 1 gr. NaCl boven de drempelwaarde bevat.

Van deze 1 gram NaCl zijn 0.15 gram NaCl-moleculen en 0.84 gr. Na + en Cl − ionen. De Konstante is 0.103.

Door toepassing van de formule:

$$\text{NaCl-urine} = \left(\frac{\text{NaCl-serum}}{K}\right)^2$$

vindt men, dat er $\left(\frac{0.15}{0.103}\right)^2 = 1.46^2 = 2.13$ gr. NaCl moleculen en

$$\left(\frac{0.85 \times \frac{35.5}{58,5}}{0.103}\right)^2 = \left(\frac{0.516}{0.103}\right)^2 = (5.01)^2 \text{ gr.} = 25 \text{ gr. Cl} - \text{ ionen}$$

uitgescheiden worden. Hierbij behooren $\frac{23}{35.5} \times 25 = 16.2$ gr. Na + ionen.

Totaal wordt dus, indien in het serum 1 gr. NaCl boven de drempelwaarde aanwezig is, uitgescheiden,

$$2.13 + 25.0 + 16.2 = 43.3 \text{ gr. NaCl.}$$

Van een willekeurig individu met een NaCl-uitscheiding van p gram wordt dus de hoeveelheid NaCl, boven de drempelwaarde in het serum aanwezig, gelijk aan

$$\sqrt{\frac{p}{43.3}}.$$

Deze formule en de drempelwaarde voor de NaCl-uitscheiding, 5.60 °/₀₀, zijn in de volgende gevallen gecontroleerd.

R ♂. Pneumonia sanata.
1440 c.c. M. urine. NaCl-gehalte 6.32 °/₀₀.
Totaal NaCl-uitscheiding 1440 × 632 = 9,10 gr. NaCl.
Omgerekend op 14 °/₀₀ wordt dit:

$$\sqrt{\frac{6.32}{14}} \times 9.10 = \frac{2.52}{3.74} \times 9.10 = 6.14 \text{ gr. NaCl.}$$

Het NaCl-gehalte van het serum zou dus worden:

$$5.60 + \sqrt{\frac{6.14}{43.3}} = 5.60 + \sqrt{0.141} = 5.60 + 0.38 = 5.98\ ‰$$

Gevonden *5.96* ‰.

D ♂. Lumbago.
850 c.c.M. urine NaCl-gehalte 8.8‰.
Totaal NaCl-uitscheiding $85 \times 88 = 7.48$ gr. NaCl.
Omgerekend op 14 ‰ wordt dit:

$$\sqrt{\frac{8.8}{14}} \times 7.48 = \frac{2.97}{3.74} \times 7.48 = 5.94\ gr.\ NaCl.$$

Het NaCl-gehalte van het serum wordt dus berekend op:

$$5.60 + \sqrt{\frac{5.94}{43.3}} = 5.60 + \sqrt{0.137} = 5.60 + 0.37 = 5.97‰$$

Gevonden *5.93* ‰.

B ♀. Sepsis.
1160 c.c.M. urine. NaCl-gehalte 6.63 ‰.
Totaal NaCl-uitscheiding $1160 \times 6.63 = 7.52$ gr. NaCl.
Omgerekend op 14 ‰ wordt dit:

$$\sqrt{\frac{6.63}{14}} \times 7.52 = \frac{2.58}{3.74} \times 7.52 = 5.2\ gr.\ NaCl.$$

Het NaCl-gehalte van het serum wordt dus berekend op:

$$5.60 + \sqrt{\frac{5.2}{43.3}} = 5.60 + \sqrt{0.12} = 5.60 + 0.35 = 5.95\ ‰.$$

Gevonden *5.90* ‰.

D ♂. Enteritis.
1660 c.c.M. urine. NaCl-gehalte 4.42‰.
Totaal hoeveelheid 7.33 gr. NaCl.
Omgerekend op 14 ‰:

$$\frac{\sqrt{4.42}}{\sqrt{14}} \times 7.33 = \frac{2.1}{3.74} \times 7.33 = 4.12\ gr.\ NaCl.$$

Berekend NaCl-gehalte van het serum:

$$5.60 + \sqrt{\frac{4.12}{43.3}} = 5.60 + \sqrt{0.095} = 5.60 + 0.31 = 5.91‰.$$

Gevonden *5.90* ‰.

D ♂. Nephritis zonder chloorretentie.
3450 c.c.M. urine. NaCl-gehalte 2.6 ‰.
Totaal hoeveelheid $3450 \times 26 = 8.95$ gr. NaCl.

Omgerekend op 14 °/₀₀:

$$\frac{V\,2.6}{V\,14} \times 8.95 = \frac{1.61}{3.74} \times 8.95 = 3.86 \text{ gr. NaCl.}$$

Berekend NaCl-gehalte van het serum:

$$5.60 + \sqrt{\frac{3.86}{43.3}} = 5.60 + V0.089 = 5.60 + 0.30 = 5.90 \text{ °/₀₀.}$$

Gevonden *5.90* °/₀₀.

B ♂. Diabetes.
2900 c.c.M. urine. NaCl-gehalte 2.52 °/₀₀.
Totaal hoeveelheid 7.31 gr. NaCl.
Omgerekend op 14 °/₀₀:

$$\frac{V\,2.52}{V\,14} \times 7.31 = \frac{1.59}{3.74} \times 7.31 = 3.11 \text{ gr. NaCl.}$$

Berekend NaCl-gehalte van het serum:

$$5.60 + \sqrt{\frac{3.11}{43.3}} = 5.60 + V0.072 = 5.60 + 0.27 = 5.87 \text{ °/₀₀.}$$

Gevonden *5.85* °/₀₀.

H ♂. Typhoïd.
1310 c.c.M. urine. NaCl-gehalte 3.26 °/₀₀.
Totaal hoeveelheid 4.27 gr. NaCl.
Omgerekend op 14 °/₀₀:

$$\frac{V\,3.26}{V\,14} \times 4.27 = \frac{1.81}{3.74} \times 4.27 = 2.06 \text{ gr. NaCl.}$$

Berekend NaCl-gehalte van het serum:

$$5.60 + \sqrt{\frac{2.06}{43.3}} = 5.60 + V0.0475 = 5.60 + 0.22 = 5.82 \text{ °/₀₀.}$$

Gevonden *5.80* °/₀₀.

M ♀. Nephritis zonder chloorretentie.
1550 c.c.M. urine. NaCl-gehalte 2.34 °/₀₀.
Totaal hoeveelheid 3.6 gr. NaCl.
Omgerekend op 14 °/₀₀:

$$\frac{V\,2.34}{V\,14} \times 3.6 = \frac{1.53}{3.74} \times 36 = 1.47 \text{ gr. NaCl.}$$

Berekend NaCl-gehalte van het serum:

$$5.60 + \sqrt{\frac{1.47}{43.3}} = 5.60 + V0.034 = 5.60 + 0.18 = 5.78 \text{ °/₀₀.}$$

Gevonden *5.79* °/₀₀.

Tabel No. 1, aangevende de overeenkomst tusschen het theoretisch berekende NaCl-gehalte van het serum en de waarde, die werkelijk gevonden wordt.

	Totaal hoeveelheid NaCl per 24 uur, omgerekend op een concentratie van 14 °/oo.	Theoretisch berekend NaCl-gehalte van het serum.	Gevonden NaCl-gehalte van het serum.
I.	7.35 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{7.35}{43.3}} = 6.01$	6.01 °/oo
II.	6.14 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{6.14}{43.3}} = 5.98$	5.96 °/oo
III.	5.94 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{5.94}{43.3}} = 5.97$	5.93 °/oo
IV.	5.20 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{5.20}{43.3}} = 5.95$	5.90 °/oo
V.	4.12 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{4.12}{43.3}} = 5.91$	5.90 °/oo
VI.	3.86 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{3.86}{43.3}} = 5.90$	5.90 °/oo
VII.	3.11 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{3.11}{43.3}} = 5.87$	5.85 °/oo
VIII.	2.06 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{2.06}{43.3}} = 5.82$	5.80 °/oo
IX.	1.47 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{1.47}{43.3}} = 5.78$	5.79 °/oo
X.	1.42 gr.	$5.60 + \sqrt{\frac{1.42}{43.3}} = 5.77$	5.78 °/oo

Uit deze cijfers blijkt wel, dat de drempelwaarde voor de chlooruitscheiding, benevens de berekende NaCl-uitscheiding bij een NaCl-gehalte van het serum van 1 gram boven de drempelwaarde, juist zijn.

Indien dus het bloedserum 5.60 °/oo NaCl bevat of minder, wordt geen of nagenoeg geen NaCl met de urine uitgescheiden.

Hier volgen nu van 5 pneumonieën, benevens twee typhoïden met chloorretentie, de NaCl-waarden van urine en serum.

1. K ♂. 15 j. Pneumonia crupposa.
NaCl-gehalte van de urine: slechts sporen.
NaCl-gehalte van het serum 5.52 °/₀₀, dus *onder* de drempelwaarde.

2. L ♂. Pneumonia crupposa.
NaCl-gehalte van de urine: slechts sporen.
NaCl-gehalte van het serum 5.60 °/₀₀, dus juist gelijk aan de drempelwaarde.

3. N ♂. Pneumonia crupposa.
NaCl-gehalte van de urine: slechts sporen.
NaCl-gehalte van het serum 5.60 °/₀₀, dus juist gelijk de drempelwaarde.

4. S ♂. Pneumonia crupposa.
NaCl-gehalte van de urine: slechts sporen.
NaCl-gehalte van het serum 5.40 °/₀₀, dus *onder* de drempelwaarde.

5. S ♀. Pneumonia crupposa.
NaCl-gehalte van de urine: slechts sporen.
NaCl-gehalte van het serum 5.53 °/₀₀, dus nog *onder* de drempelwaarde.

6. V. W ♂. Febris typhoïdea.
NaCl-gehalte van de urine: slechts sporen.
NaCl-gehalte van het serum 5.52 °/₀₀, dus nog *onder* de drempelwaarde.

7. H ♂. Febris typhoïdea.
1480 c.c.M. urine. NaCl-gehalte 1.25 °/₀₀.
Totaal uitscheiding 1.85 gr. NaCl.
Omgerekend op 14 °/₀₀:

$$\frac{V\ 1.25}{V\ 14} \times 1.85 = \frac{1.12}{3.74} \times 1.85 = 0.553\ gr.\ NaCl.$$

Berekend NaCl-gehalte van het serum:

$$5.60 + \sqrt{\frac{0.553}{43.3}} = 5.60 + V0.012 = 5.60 + 0.11 = 5.71\ °/₀₀.$$

Gevonden 5.70 °/₀₀.

Tabel No. 2, aangevende het NaCl-gehalte van het serum van 7 patienten met chloorretentie. [Drempelwaarde voor de chloor-uitscheiding = 5.60 °/₀₀ NaCl in het serum.]

I.	5.52 °/₀₀	NaCl-uitscheiding slechts sporen.
II.	5.60 °/₀₀	
III.	5.60 °/₀₀	
IV.	5.40 °/₀₀	
V.	5.53 °/₀₀	
VI.	5.52 °/₀₀	
VII.	5.70 °/₀₀	Totaal hoeveelheid NaCl 0.553 gr. per 24 uur.

Theoretisch berekend $5.60 + \sqrt{\frac{0.553}{43.3}} = 5.71$ °/₀₀.

Uit deze 7 gevallen blijkt, dat bij de koortsige ziekten met chloorretentie, het chloor-gehalte van het serum daalt tot onder de drempelwaarde. Bij een individu met normale nieren, zou, indien het serum evenveel NaCl bevatte, evenmin NaCl uitgescheiden worden.

Zelfs indien dus een insufficientie der nieren bestond, zou deze geen invloed kunnen hebben, aangezien het chloorgehalte van het serum zoo laag is, dat normaliter geen chloor zou worden geelimineerd.

Het staat dus vast, dat de nierinsufficientie niet direct de reden kan zijn van de chloorretentie.

HOOFDSTUK V.

Is de zuurvergiftiging, welke volgens sommigen de koorts vergezelt, de reden van de chloorretentie?

Het blijkt dus, dat geen der hypothesen — ook niet de waterretentie, gelijk men later zal zien — in staat is een verklaring van de oorzaak der chloorretentie te geven.

Bij dezen stand van zaken scheen het loonend het probleem der chloorretentie vanuit een ander gezichtspunt te bestudeeren.

In HAMBURGER „Osmotischer Druck und Ionenlehre in den Medizinischen Wissenschaften" (1902—1904) vindt men de samenvatting van zijn uitvoerige onderzoekingen over den invloed, welke door zuren wordt uitgeoefend op de verdeeling van chloor in roode bloedlichaampjes en serum [1]). Voegt men zuur bij bloed, dan zwellen de roode bloedlichaampjes en de chloorconcentratie van het serum neemt af. Dergelijke waarnemingen konden ook gedaan worden bij suspensies van nier-, milt- en levercellen in serum.

In 1912 verscheen van denzelfden schrijver „Osmotischer Druck und Ionenlehre in ihrer Bedeutung für die Physiologie und die Pathologie des Blutes" [2]). Hierin vindt men in Hoofdstuk VIII, nadat het bovenvermelde feit besproken is, de opmerking, dat ook bij koortsige

[1]) HAMBURGER. Arch. f. [Anat. und] Phys. 1892 en 1893.
[2]) Allgem. Mediz. Verlagsgesellsch. Berlin.

ziekten zoo vaak de vorming van zuur geconstateerd is. Schrijver vervolgt dan:

„Wäre es nun nicht denkbar, dasz die beim Fieber gebildeten Säuren auf die Gewebszellen einwirken und dasz die Letzteren, gerade so wie die Blutkörperchen es tun, Cl aus der Umgebung aufnehmen und festhalten".

Uitgaande van deze gedachte, zijn de volgende onderzoekingen gedaan, in de hoop hierdoor dieper in het wezen van de chloorretentie bij koortsige ziekten door te dringen.

De zwelling en de chloor-verschuiving onder invloed van zuren is door HAMBURGER als volgt verklaard.

In het serum zoowel als in de bloedlichaampjes is het alkali grootendeels aan eiwit gebonden, dus in niet-diffusibelen vorm. Voegt men zuur bij een dergelijke alkali-eiwitverbinding, dan verbindt zich het Na van het alkali-eiwit met het zuur-radicaal en er ontstaat dus een diffusibel zout, bij zwakke zuren een diffusibele alkalische verbinding.

Deze alkali-eiwitverbindingen zijn in veel grootere hoeveelheid in de bloedlichaampjes aanwezig dan in het serum. Dus indien het zuur zich over bloedlichaampjes en serum verdeelt, dan ontstaat in de bloedlichaampjes een hoogere osmotische druk dan in het serum, aangezien in de roode bloedlichaampjes meer diffusibele zouten ontstaan dan in het serum.

Gesteld men had het bloed met H_2SO_4 vermengd, dan zou dus de concentratie van het Na_2SO_4 in de bloedlichaampjes grooter zijn dan in het serum. In het algemeen zou hierdoor het water-aantrekkend vermogen van de bloedlichaampjes grooter zijn dan dat van het serum. Hierdoor zal water uit het serum naar de

roode bloedlichaampjes moeten verhuizen. Dientengevolge zwellen de erythrocyten.

De partiaaldruk van de SO_4-ionen *in* de roode bloedcellen is hooger dan die der SO_4-ionen van het serum. De SO_4-ionen zullen dus de neiging hebben zich te verplaatsen vanuit de roode bloedlichaampjes naar het serum. Nu kan zich geen ion verplaatsen door den tot op zekere hoogte semipermeabelen wand van de roode bloedcellen, indien niet tevens een ander ion daarvoor in de plaats zich in tegenovergestelde richting beweegt. Dit kan hier geschieden. Immers door de waterverplaatsing uit het serum naar de bloedcellen, is de concentratie van de verschillende zouten in het serum grooter geworden dan zij te voren was. Omgekeerd zijn de zouten, in de intraglobulaire vloeistof van de roode bloedlichaampjes opgelost, door de water-verplaatsing verdund. De partiaaldruk van de andere zouten en dus ook van hun voornaamsten vertegenwoordiger, van het chloor, is nu in het serum grooter dan in de bloedlichaampjes. Derhalve zal het chloor in de bloedlichaampjes kunnen treden en uitwisselen tegen het SO_4.

Deze verklaring is tot nog toe niet bestreden en als werk-hypothese zeer bruikbaar.

Ten gevolge van de zuurtoevoeging ontstond hier Na_2SO_4, een neutraal reageerende verbinding. Had men een zwak zuur gebruikt, dan zou hierdoor een diffusibele alkalisch reageerende verbinding ontstaan. Aangezien normaliter reeds een vrij groote hoeveelheid diffusibel alkali in het serum aanwezig is, zou dus een vermeerdering van het diffusibele alkali ontstaan ten koste van het niet-diffusibele alkali, (d.z. dus de alkali-eiwit verbindingen).

Volgens degenen, die aannemen, dat koorts met een productie van zuren gepaard gaat, zouden deze zuren voornamelijk boterzuur en melkzuur zijn. Er zijn dus redenen om aan te nemen, dat tijdens de koorts door de aanwezigheid van de Na-zouten van deze zuren, het diffusibele alkali van het serum zou vermeerderd zijn: om dit aan te toonen, zou men natuurlijk met een indicator moeten titreeren, welke voor zwakke bases gevoelig is. Zou er echter een sterk zuur ontstaan, dan zou alleen het niet-diffusibele alkali verminderen. Het diffusibele alkali zou geen verandering ondergaan omdat een neutraal zout ontstaat.

De methode, welke het meest gebruikt is voor deze alkaliciteits-bepalingen, of juister, bepalingen van het zuur-bindend vermogen van het serum, is de titratie volgens Loewy [1]). Bij het lakkleurige bloed of bij het serum wordt $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur gevoegd; als indicator wordt lakmoïdpapier gebruikt. Telkens wordt een druppel van de vloeistof op het lakmoïd papier gebracht tot hierdoor een duidelijk roode vlek ontstaat. Lakmoïd reageert met Na_2CO_3 nog alkalisch, dus de omslag geschiedt pas, wanneer werkelijk al het Na_2CO_3 veranderd is in Na-tartraat.

Voordat deze methode bestond, was de alkaliciteit op verschillende andere manieren bepaald. Reeds zeer vroeg zijn op soortgelijke wijze in het bloed van dieren, zuur- en alkali-bepalingen gedaan. De meest bekende methode, welke vooral op menschenbloed werd toegepast, is die van Landois.

Ook Landois gebruikt voor de titratie Acid. Tarta-

[1]) Loewy. Pflüger's Arch. Bd. 58. 1894.

ricum van 7½ °/₀₀. Van deze zuur-oplossing worden 10 verdunningen gemaakt, tusschen 10 °/₀ en 100 °/₀ liggend, en telkens met 10 °/₀ onderscheid. Als verdunnings-vloeistof wordt gebruikt Na_2SO_4 in geconcentreerde oplossing. In een capillaire pipet wordt nu eerst een kleine hoeveelheid van een zuurverdunning opgezogen en daarna evenveel bloed, dat door een prik in den vinger verkregen wordt. Dit mengsel van bloed en zuur wordt in een horlogeglas uitgeblazen en goed gemengd.

Zoo handelt men met alle zuurmengsels en ten slotte heeft men dus 10 horlogeglaasjes, waarin steeds evenveel bloed is, dat telkens met een gelijke hoeveelheid van elke zuurverdunning vermengd is.

Nu gaat men met uiterst gevoelig lakmoespapier de reactie in elk horlogeglas na. Hierbij heeft men geen last van de eigen kleur van het bloed. Immers, terwijl de roode bloedlichaampjes zich verzamelen in het gedeelte van het papier, dat werkelijk in de vloeistof ondergedompeld is, stijgt de ongekleurde vloeistof — d. i. serum + zuur — op. En van deze ongekleurde vloeistof leest men de reactie af.

Hierin nu ligt de principieele fout dezer methode. Men bepaalt hierbij niet de reactie van het bloed, maar alleen de reactie van het serum, dat de hoeveelheid bloed, welke men onderzoekt, bevat. De bloedlichaampjes immers blijven intact en de groote hoeveelheid alkali, welke deze bevatten, komt niet vrij. Aangezien nu 1 c.M.³ bloed van verschillende menschen, verschillende hoeveelheden serum bevat, zal men telkens het alkali van verschillende hoeveelheden serum bepalen en dus resultaten krijgen, welke niet met elkaar te vergelijken zijn.

Wil men de alkaliciteit van *bloed* bepalen, dan moet men dit lakkleurig maken en het is de verdienste van Loewy, dat zijn methode aan dezen eisch voldoet.

Desniettegenstaande hadden alle oudere onderzoekingen reeds een duidelijke vermindering van de alkaliciteit van het serum aan het licht gebracht bij verschillende ziekte-toestanden, maar vooral bij diabetes en koorts. [1])

Vele van de latere schrijvers kunnen dit met behulp van de methode van Löwy bevestigen. Het meest volledige stuk hierover is dat van Brandenburg [2]), die een vrij groote reeks van gevallen mededeelt. Deze vermeldt ook, dat hij in alle gevallen het diffusibele alkaligehalte onderzocht heeft op dezelfde wijze als gedaan was door degenen, die het eerst de onderscheiding tusschen diffusibel en niet-diffusibel alkali gemaakt hadden. Door dialyse van het serum hadden nl. Loewy en Zuntz [3]) in 1894 deze scheiding kunnen trekken. Ook bij zijn klinische onderzoekingen paste Brandenburg de dialyse toe.

De eerste conclusie, waartoe Schr. kwam, is een afhankelijkheid van het eiwitgehalte en het totale alkaligehalte. Bij hoog eiwitgehalte veel alkali, bij weinig eiwit weinig alkali. Bovendien meent hij aangetoond te hebben, dat de absolute waarde van het diffusibele alkali door ziekte niet veranderd wordt. Onbevooroordeeld de getallen van den Schr. narekenende, kan

---

[1]) Frerichs. Ueber den Diabetes 1884. Peiper. Virch. Arch. Bd. 116. 1889. Kraus. Prager Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. X. 1890. Kraus. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 24.

[2]) Brandenburg. Zeitschr. f. klin. Med. 1899.

[3]) Loewy und Zuntz. Pflüger's Archiv. Bd. 58. 1894.

men deze conclusie niet beamen. Eerder moet men eruit opmaken, dat het diffusibele alkali evenveel afneemt als het totale alkali en dat dus uit de genoemde onderzoekingen zou blijken, dat de verhouding totaal alkali tot diffusibel alkali een constante is.

De gelijkmatige vermindering van het totale alkaligehalte bij koortsige ziekten is echter wel eens betwijfeld. Löwy [1]) zelf, Limbeck [2]) en Schultz—Löwenstein [3]) konden deze verminderde alkalescentie bij koorts niet constateeren en Löwy en Limbeck waren op dit gebied toch zeer ervaren, zoo niet de meest ervaren specialisten.

Het was dus allereerst noodig, deze vraag opnieuw te behandelen, alvorens men mocht denken aan een samenhang tusschen chloorretentie en abnorme zuurproductie.

Het bepalen van het totale alkaligehalte in serum volgens Löwy wilde mij niet recht gelukken. De omslag van het lakmoïdpapier van Merck was zeer moeilijk te zien en de waarden, op deze wijze verkregen, schommelden daarom vrij sterk.

Er is bovendien nog een bedenking te opperen tegen het gebruik van lakmoïdpapier. In de laatste jaren is de concentratie der H-ionen, waardoor de indicatoren omslaan, voor elk afzonderlijk, herhaaldelijk en nauwkeurig onderzocht [4]). Het uitgebreidst

[1]) Loewy. Zentralblatt f. die Mediz. Wissenschaften. 1894.

[2]) Limbeck. Zentralblatt f. innere Medizin. 1895.

[3]) Schultz-Löwenstein. Zentr. Blatt für die Mediz. Wissenschaften. 1894.

[4]) Friedenthal in Abderhalden, Handbuch der Biochem. Arbeits-Methoden.

is dit geschied door Sörensen [1]), die in zijn bekende *Enzymstudiën* dit onderwerp uitvoerig behandelt. Met nadruk wordt hierin gewezen op den invloed, welken de aanwezigheid van eiwit-moleculen op den omslag der verschillende indicatoren heeft. Sommige indicatoren zijn hierom bij de titratie van eiwithoudende vloeistoffen geheel onbruikbaar. Onder deze indicatoren komt ook het lakmoïd voor: het lakmoïd slaat in een eiwithoudende vloeistof om bij een H-ionen concentratie, die verre afwijkt van de concentratie, waarbij gewoonlijk de blauwe kleur in de roode verandert. Meestal is ook de omslag niet scherp te zien.

Reeds hierdoor is dus de slechte omslag, welke met lakmoïdpapier bij de titratie van serum verkregen werd, begrijpelijk. Wanneer echter het eiwit — ook zonder dat er alkali aan gebonden is — in staat is den omslag van het lakmoïd te veranderen, dan zal dus de aanwezigheid van eiwit den indruk kunnen geven van de aanwezigheid van alkali. En des te sterker wordt men daaraan herinnerd, wanneer men denkt aan Brandenburg's resultaten, welke steeds bij een hoog eiwitgehalte een hoog alkaligehalte aanwijzen.

Verder moet men hierbij bedenken, dat bij koorts vaak een belangrijke hydraemie bestaat en dus het eiwitgehalte van het bloed verdund is: getuige de refractometrische onderzoekingen der laatste jaren [2]). Dit lage eiwitgehalte zou dus den indruk kunnen geven van een laag alkaligehalte, hoewel dat dan eigenlijk nog niet zoo behoefde te zijn.

---

[1]) Sörensen. Biochem. Zeitschr. Bd. 21 en Ergebnisse der Physiologie. 1912.

[2]) Reiss l. c. Sandelowski l. c.

Het scheen derhalve niet alleen wenschelijk wegens den onduidelijken omslag, doch zelfs noodig wegens de bronnen van fouten, om het lakmoïd door een anderen indicator te vervangen.

Bij de keus van een nieuwen indicator moest men rekening houden met 2 eischen:

1°. moest de indicator met zwakke bases, b.v. met Na_2CO_3 basisch reageeren: m.a.w. de omslag van den indicator moest ongeveer door dezelfde H-ionen concentratie veroorzaakt worden als dit bij het lakmoid het geval is;

2°. moest de indicator, ook in tegenwoordigheid van eiwit, een voldoend scherpen omslag geven.

Dank zij de vele tabellen, welke SÖRENSEN opgeeft, is het niet al te moeilijk de keus te bepalen. SÖRENSEN zelf heeft bij de titraties van het eiwit steeds verdund zuur in overmaat toegevoegd: dan titreerde hij terug met een indicator (i.c. rosolzuur) in oplossing. Doet men den indicator direct bij het serum, dan gelukt de omslag nooit.

Wil men dus het verdunnen wegens de niet onbedenkelijke dissociatie-veranderingen ontgaan, dan moet men weer een papier drenken met den indicator en de reactie van de vloeistof nagaan, door telkens een druppel op het indicator-papier te brengen.

Na herhaalde mislukkingen, maakte ik *neutraalrood-papier*, dat aan alle eischen beantwoordt. Men moet daartoe eerst een geconcentreerde oplossing van neutraalrood in 50 % alcohol bereiden. Deze oplossing werd voor het gebruik 10 maal verdund. Hiermede werd een stuk filtreerpapier degelijk bevochtigd. Het filtreer-

papier werd een half uur in de broedstoof bij 37° gedroogd en was dan voor het gebruik gereed. Zoo bereidt men elken ochtend in 5 minuten het papier, dat men dien dag noodig zal hebben.

Er bestaat hierbij dan ook geen gevaar, dat het langdurig liggen invloed zal hebben op de gevoeligheid van het papier, zooals dit bij lakmoïdpapier het geval is. Bij lakmoïdpapier is het echter onmogelijk steeds opnieuw het papier te bereiden, aangezien dit op een zeer omslachtige en tijdroovende methode moet geschieden [1]). Om al deze redenen bleek het neutraalrood-papier veel beter dan het gebruikelijke lakmoïdpapier. Zoo zijn dus de titraties van het serum, waarover hier zal gesproken worden, uitgevoerd met neutraalrood-papier als indicator.

Het totale alkaligehalte van het serum werd bepaald door bij het serum direct $^1/_{25}$ normaal Acid.tartaricum te laten druppelen en telkens een druppel van dit mengsel van serum en zuur te onderzoeken.

Het diffusibele alkali werd bepaald volgens de methode, welke Hamburger daarvoor heeft aangegeven. [1]) De dialyse, de oorspronkelijke methode van Loewy-Zuntz, duurt lang, zoodat men steeds kans heeft, dat rotting in het serum optreedt en alle moeite vergeefsch is geweest. Bovendien is het niet na te gaan of in de perkament-membranen niet hier of daar een klein gaatje zit, kortom de dialyse-methode baart steeds veel zorg en niet zelden teleurstellingen.

Daarentegen is de methode van Hamburger gemakkelijk uit te voeren. Men voegt bij het serum het

[1]) Hamburger. Archiv. f. [Anat. und] Physiol. 1898.

twee- of drievoudige volumen alcohol en schudt krachtig. Hierdoor slaat bijna al het eiwit neer. De troebele vloeistof wordt gecentrifugeerd [filtreeren is vaak moeilijk en tijdroovend] en de heldere bovenstaande vloeistof wordt afgegoten. Het eiwitneerslag wordt opnieuw in alcohol gesuspendeerd, duchtig geschud en dan gecentrifugeerd. Dit wordt driemaal herhaald en telkens wordt de bovenstaande alcohol bij het vorige centrifugaat gevoegd. Ten slotte wordt deze verzamelde alcohol op het waterbad ingedampt tot het oorspronkelijk volumen van het serum. Hierin zit dan het diffusibele alkali van het serum, dat weer met $^1/_{25}$ n. wijnsteenzuur en neutraalrood-papier getitreerd wordt.

Het principe dezer methode berust op de volgende overwegingen.

Het diffusibele alkali van het serum bestaat uit Na_2CO_3, $NaHCO_3$ en voor een uiterst klein gedeelte Na_2HPO_4. Al deze stoffen zijn zeer oplosbaar, zoodat zelfs in de 4 % water van de 96 % alcohol deze zouten oplosbaar zijn. Het eiwit en de daaraan gebonden stoffen slaan neer. Zoo kan men dus eiwit en diffusibel alkali van elkaar scheiden.

Dat de methode deugdelijk is, is te zijner tijd door Hamburger herhaaldelijk gecontroleerd door vergelijking met de dialyse-methode.

Eindelijk moest men bij het bepalen van het zuurbindend vermogen van het bloedserum nog rekening houden met het CO_2-gehalte van het bloed. Gelijk Zuntz [1]) reeds voor bijna 50 jaren bewezen had, komt

[1]) Zuntz. Inaugural Dissert. Bonn. 1868.

onder invloed van het CO_2 een vermeerdering van het diffusibele alkali van het bloed, door schudden met lucht een vermindering. Dit is later langs geheel anderen weg door HAMBURGER opnieuw gevonden en uitgewerkt. Hierbij werd tevens gewezen op het feit, dat onder invloed van schudden met CO_2, chloor verschuift: het chloor gaat uit het serum in de bloedlichaampjes. Door schudden met lucht geschiedt het omgekeerde. Om de verhoudingen te vinden, zooals die in het lichaam werkelijk aanwezig zijn, moet men dus het bloed opvangen in buizen, die geheel met het bloed gevuld worden en dan met een kurk gesloten worden. Daarna wordt, zonder dat lucht toe kan treden, gedefibrineerd.

Indien men met menschenbloed werkt, kan men aan dezen eisch niet voldoen. Wanneer men een venepunctie doet, dan is toch bijna steeds de stuwband noodig om de vene duidelijk zichtbaar te maken. Het CO_2-gehalte van het gestuwde venenbloed is dan natuurlijk sterk vermeerderd en wel verschillend, naarmate men veel of weinig gestuwd heeft. Om alle mogelijke verschillen, welke hierdoor schijnbaar zouden ontstaan, te vermijden, scheen het beter de voorwaarden voor allen gelijk te maken en het bloed te defibrineeren onder toetreden van lucht, zoodat *alle* CO_2 tot op zekere hoogte verwijderd werd.

Zoodra men een dergelijke onnauwkeurigheid begaat, moet men zich afvragen, of dit eventueel kleine verschillen zou kunnen doen verdwijnen.

Over het CO_2-gehalte van het bloed bij verschillende ziekelijke toestanden is vrij veel bekend: het algemeene resultaat is, dat bij koorts het CO_2-gehalte van het bloed veel lager is dan in den normalen toe-

stand. [1]) Derhalve, wanneer men het bloed van een normalen mensch en van een koortspatient met lucht schudt, zal uit het bloed van den eersten meer CO_2 verwijderd worden en dus meer diffusibel alkali in den niet-diffusibelen vorm overgaan. Vond men dus kleine verschillen tusschen het diffusibele alkali van gezonden en koortslijders in den zin eener zuurvergiftiging, dan zou dit nog eventueel door de methode verklaard kunnen worden. Dit zou echter alleen van positieve resultaten gelden.

Dank zij de vriendelijke medewerking van Prof. HIJMANS VAN DEN BERGH kon ik bloed onderzoeken van patienten met de meest uiteenloopende ziekten.

Bij 8 patienten bepaalde ik het totale en het diffusibele alkaligehalte van het serum.

Normale man.

Het totale alkaligehalte van 100 c. c. serum kon 81 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur neutraliseeren.

Het diffusibele alkali van 100 c. c. serum kon 42.5 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Normale man.

Het totale alkaligehalte van 100 c. c. serum kon 80 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur neutraliseeren.

Het diffusibele alkali van 100 c. c. serum kon 40 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

T. B. C. incipiens (zonder koorts).

Het totale alkaligehalte van 100 c. c. serum kon 80 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Het diffusible alkali van 100 c. c. serum kon $37\frac{1}{2}$ c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

[1]) KRAUS l. l. c. c. en in VAN NOORDEN. Handbuch des Stoffwechsels. GEPPERT. Zeitschr. f. klin. Med. II. 1880.

Normale man.

Het totale alkaligehalte van 100 c. c. serum kon 72 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Het diffusibele alkali van 100 c. c. serum kon 32 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Man. Pleuritisch exsudaat (hooge koorts, geen Cl-retentie.)

Het totale alkaligehalte van 100 c. c. serum kon $72\frac{1}{2}$ c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Het diffusibele alkali van 100 c. c. serum kon 32 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Typhoïd (hooge koorts, geen Cl-retentie.)

Het totale alkaligehalte van 100 c. c. serum kon 81 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Het diffusibele alkaligehalte van 100 c. c. serum kon 40 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Typhoïd (hooge koorts, sterke Cl-retentie.)

Het totale alkaligehalte van 100 c. c. serum kon 75 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Het diffusibele alkali van 100 c. c. serum kon 34 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Pneumonia crupposa (sterke Cl-retentie.)

Het totale alkaligehalte van 100 c. c. serum kon 76 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Het diffusibele alkali van 100 c. c. serum kon 32 c. c. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden.

Tabel No. 3, aangevende het gehalte aan alkali van 100 c.c. serum:

a. totaal alkaligehalte;

b. diffusibel-alkali.

		Totaal alkaligehalte.	Diffusibel-alkali.
Normaal	81	c.c. $^1/_{25}$ n. per 100 c.c. serum	42.5 c. c. $^1/_{25}$ n. per 100 c. c. serum.
Normaal	80	„ $^1/_{25}$ „ „ 100 „ „	40 c. c. $^1/_{25}$ n. per 100 c. c. serum.
T. B. C. Apicis zonder koorts	80	„ $^1/_{25}$ „ „ 100 „ „	$37\frac{1}{2}$ c. c. $^1/_{25}$ n. per 100 c. c. serum.

	Totaal alkaligehalte	Diffusibel-alkali.
Normaal	72 c.c. $^1/_{25}$ n. per 100 c.c. serum	32 c. c. $^1/_{25}$ n. per 100 c. c. serum.
Pleuritis, hooge koorts, geen chloorretentie	72$^1/_2$ „ $^1/_{25}$ „ „ 100 „ „	32 c. c. $^1/_{25}$ n. per 100 c. c. serum.
Typhoïd, geen chloorretentie	81 „ $^1/_{25}$ „ „ 100 „ „	40 c. c. $^1/_{25}$ n. per 100 c. c. serum.
Typhoïd, sterke chloorretentie	75 „ $^1/_{25}$ „ „ 100 „ „	34 c. c. $^1/_{25}$ n. per 100 c. c. serum.
Pneumonie, sterke chloorretentie	76 „ $^1/_{25}$ „ „ 100 „ „	32 c. c. $^1/_{25}$ n. per 100 c. c. serum.

Uit deze waarden blijkt, dat men bij koorts in het algemeen en in het bijzonder bij koorts, welke met chloorretentie gepaard gaat, geen abnorme alkali-waarden vindt — noch voor de totale alkali-waarde, noch voor de diffusibele alkali-waarde.

Op deze wijze althans is van een zuur*vergiftiging* bij koortsige ziekten niets waar te nemen: hierin hebben Löwy en Limbeck blijkbaar gelijk.

Ook is uit de onderzoekingen van de schrijvers, die wel bij koorts een vermindering van het alkaligehalte vonden, geen materiaal te putten voor de veronderstelling, dat juist de ziekten met de sterkste Cl-retentie met de sterkste zuurvergiftiging zouden gepaard gaan. Immers bij deze schrijvers vindt men bij de pneumoniën, die steeds met Cl-retentie gepaard gaan, nooit lagere alkali-waarden dan bijv. bij koortsende tuberculeuze patienten, die nooit Cl-retentie hebben.

Tegen het aannemen van de zuurvergiftiging als oorzaak van de chloorretentie pleit bovendien de Cl-uitscheiding bij diabetes.

Hierover zijn toch nagenoeg alle schrijvers het eens, dat bij het beloop van de diabetes de zuurvergiftiging een groote rol speelt. Toch schijnt Cl-retentie bij diabetes niet voor te komen. Bij BITTORF [1]) leest men over diabetes mellitus: „Eine Störung des Kochsalzhaushaltes scheint nicht beobachtet."

Zelf was ik in verscheidene gevallen in de gelegenheid deze vraag na te gaan. Steeds werd gevonden, dat met de urine, Cl-hoeveelheden werden uitgescheiden, die overeenkwamen met de hoeveelheid, die per os werd toegevoerd. Als voorbeeld 2 gevallen:

Pat. ♀. Diabetes gravior. Groote quantiteiten aceton en diaceetzuur.

1/IV 1912.	4 L. urine.
	Totale NaCl-uitscheiding = 11,8 gr. NaCl.
2/VI 1912.	$3\frac{1}{2}$ L. urine.
	Totale NaCl-uitscheiding = 9,6 gr. NaCl.
3/VI 1912.	$4\frac{1}{2}$ L. urine.
	Totale NaCl-uitscheiding = 9,1 gr. NaCl.
4/VI 1912.	7 L. urine.
	Totale NaCl-uitscheiding = 9,4 gr. NaCl.
5/VI 1912.	$6\frac{1}{2}$ L. urine.
	Totale NaCl-uitscheiding = 9,1 gr. NaCl.
6/VI 1912.	$4\frac{1}{2}$ L. urine.
	Totale NaCl-uitscheiding = 8,7 gr. NaCl.
7/VI 1912.	Coma. Exitus.

Bij een niet al te zoutrijk dieet, zooals deze vrouw kreeg, is de uitscheiding van 9,5 gr. NaCl als normaal te beschouwen. De constante, hooge waarde, die elken dag wederkeert, is reeds een vingerwijzing in de richting eener normale Cl-uitscheiding.

---

[1]) BITTORF. Der Wasser- und Kochsalz Stoffwechsel und seine Bedeutung für Pathologie und Therapie. 1911.

Pat. ♂. Diabetes gravior.

1/XI 1912.	7,8 L. urine.	
	Totale NaCl-uitscheiding	= 20 gr. NaCl.
2/XI 1912.	$5\frac{1}{4}$ L. urine.	
	Totale NaCl-uitscheiding	= 22 gr. NaCl.
3/XI 1912.	6 L. urine.	
	Totale NaCl-uitscheiding	= 25,7 gr. NaCl.
4/XI 1912.	6,3 L. urine.	
	Totale NaCl-uitscheiding	= 10,8 gr. NaCl.
5/XI 1912.	6 L. urine.	
	Totale NaCl-uitscheiding	= 19,8 gr. NaCl.
6/XI 1912.	6,2 L. urine.	
	Totale NaCl-uitscheiding	= 19,1 gr. NaCl.
7/XI 1912.	5,1 L. urine.	
	Totale NaCl-uitscheiding	= 19,2 gr. NaCl.

Bij dit geval behoeft niet nader gezegd te worden, dat van een chloorretentie geen sprake was.

Hier, waar dus een zuurvergiftiging met de grootste waarschijnlijkheid is aan te nemen, kan men van chloorretentie niets merken.

Het is bekend, dat bij *honger,* het dier tenslotte bezwijkt aan een *zuurvergiftiging.* Het hongerdier leeft, nadat het lichaamsvet verteerd is, uitsluitend van zijn eigen weefsels, dus van eiwit. Bij de afbraak van deze proteïnen ontstaan talrijke zuren, waarvan als voornaamste te noemen zijn, het melkzuur en het zwavelzuur.

Bij den carnivoor worden deze zuren geneutraliseerd door de NH_3, welke bij de stofwisseling ontstaat. De proteïnen van het voedsel worden spoedig na resorptie gesplitst in aminozuren en deze worden dan gedeamineerd. De ammoniak, die hierbij vrij komt, wordt naar de lever gevoerd. Gedeeltelijk wordt de NH_3 daar met de zuren, bij de stofwisseling ontstaan, gebonden,

gedeeltelijk met het CO_2 tot ureum omgezet. Zoo produceert elke vleescheter tegelijk met de zuren ook het tegengif. Deze regulatie kan nog langen tijd doorgaan tijdens den honger.

Niet zoo bij den planteneter. Deze neemt normaliter met het groene voedsel zooveel alkalisch reageerende verbindingen, Phosphaten, Carbonaten, enz. op, dat deze voldoende zijn om de zuren, welke bij de stofwisseling ontstaan, te binden. Bij den honger moet echter de herbivoor van zijn eigen weefsels leven, d.i. dus voornamelijk van eiwit. Hierbij ontstaan dus veel zuren en de gewone toevoer van basisch reageerende verbindingen vanuit het groene voedsel heeft opgehouden. Ongewoon als de herbivoor is, het NH_3, dat uit het eiwit ontstaat, te gebruiken als binding voor de zuren, moet hij reeds zeer spoedig aan de zuurvergiftiging te gronde gaan. Als eerste symptoom hiervan ziet men inderdaad reeds in den aanvang van den honger, de urine, die normaliter alkalisch is, zuur worden.

In het verdere beloop van den honger verschijnt dan ook als criterium van de zuurvergiftiging zoowel aceton als diaceetzuur in de urine; tevens wordt de ammoniak-uitscheiding van den vleescheter verhoogd. Als laatste argument kan men ook aanvoeren het feit, dat een herbivoor den honger veel langer verdraagt, wanneer hem natrium bicarbonicum wordt toegevoerd.

Kortom, een dier, dat honger lijdt, lijdt aan een zuurvergiftiging. Het was dus voor ons doel belangrijk de Cl-uitscheiding bij het hongerdier te onderzoeken.

De hongerstofwisseling in het algemeen is bij den mensch uiterst nauwkeurig nagegaan door het bestudeeren van de stofwisseling van verschillende honger-

kunstenaars. Luciani schreef een monographie naar aanleiding van een dergelijke vertooning, gegeven door Succi.[1]) Bovendien gingen Lehman, Müller, Munk, Senator en Zuntz[2]) de stofwisseling na van Cetti, die 12 dagen en van Breithaupt, die 6 dagen hongerde.

Wat betreft de chlooruitscheiding weet men, dat de eerste twee of drie dagen nog vrij veel Cl wordt uitgescheiden. Het chloordepôt van het lichaam wordt nu blijkbaar opgebruikt. Wanneer dit depôt zeer groot is, blijft verscheidene dagen lang nog een flinke Cl-voorraad in de urine.

Cetti bijv. had blijkbaar vóór zijn honger-periode veel chloor opgezameld en scheidde tot den 6den hongerdag ruim 1 gr. chloor per dag uit. Daarna viel de uitscheiding op een paar honderd milligram. Bij Breithaupt was 't chloordepôt echter reeds na één dag verbruikt, evenals bij Succi, die den 2^{den} dag slechts 500 mgr. chloor met de urine verloor.

Een hond gedraagt zich tijdens het vasten geheel anders ten opzichte van de chlooruitscheiding. Direct den tweeden hongerdag vindt men in de urine slechts sporen chloor: een hond kan blijkbaar geen Cl-depôt aanleggen. Omgekeerd heeft een groote hond, ook al eet hij nog zooveel vet en vleesch, aan een paar honderd milligram chloor genoeg om in chlooreven-wicht te zijn. Door het ontbreken van het depôt kan men dus de kleine hoeveelheid chloor in de urine van den hongerhond verklaren. Voor het verband tusschen chloorretentie en zuurvergiftiging was het echter van

[1]) Luciani. Das Hungern. 1890.
[2]) Virch. Archiv. Bd. 131. Suppl.

belang na te gaan, of werkelijk toegevoerd chloor tijdens den honger geretineerd wordt.

Daarom liet ik een grooten hond van 20 K.G. honger lijden. Elken dag moest hij 600 c.c.M. van een $^2/_3$ % NaCl-solutie drinken, waarbij 16 gr. rietsuiker gevoegd was om de oplossing drinkbaar te maken.

De hond was vóór het experiment volkomen in chloorevenwicht. Tijdens den hongerproef kreeg hij dus elken dag $^2/_3 \times 6 = 4$ gr. NaCl = 2400 mgr. chloor. Eerste hongerdag was 18/IX 1912.

De chlooruitscheiding verliep als volgt:

18/IX 1912. 3097 mgr. Cl.
19/IX 1912. 2547 mgr. Cl.
20/IX 1912. 2109 mgr. Cl.
21/IX 1912. 1726 mgr. Cl.
22/IX 1912. } niet bepaald.
23/IX 1912. }
24/IX 1912. 2700 mgr. Cl.
25/IX 1912. 1455 mgr. Cl (ongeveer de helft der urine verloren.)
26/IX 1912. 2385 mgr. Cl.

Ondanks den honger, welke het dier leed en waardoor hij 4 K.G. in gewicht afnam, bleef hij toch ongeveer in chloorevenwicht. Een dergelijke proef werd herhaald bij een konijn, omdat een herbivoor zooveel meer te lijden heeft van de zuurvergiftiging tijdens den honger.

Het konijn woog 2490 gr.

Elken dag werd het 400 c.c. van een oplossing voorgezet, die 1 % glucose en $^1/_4$ % NaCl bevatte. Hiervan dronk het verschillende hoeveelheden. Elken dag nam het dus verschillende quantiteiten chloor op, zooals uit de volgende tabel blijkt.

De volgende tabel vermeldt het verloop van de proef.

Datum.	Gewicht.	Gedronken.	Urine.	Hoeveelh. Cl. in de urine.	Chloorbalans.
14-15	2450 Gr.	180 c.c.	81 c.c.	228 mgr.	+ 48 mgr.
15-16	2370 „	300 „	105 „	324 „	+ 135 „
16-17	2330 „	323 „	223 „	529 „	— 34 „
17-18	2280 „	191 „	118 „	341 „	— 37 „
18-19	2240 „	92 „	75 „	224 „	— 109 „
19-20	2180 „	151 „	140 „	246 „	— 15 „
20-21	2190 „	135 „	82 „	97 „	+ 109 „
21-22	2110 „	108 „	158 „	276 „	— 111 „
22-23	2119 „	118 „	50 „	91 „	+ 89 „
23-24	2060 „	130 „	90 „	124 „	+ 75 „
24-25	2050 „	229 „	190 „	326 „	+ 24 „
25-26	2025 „	300 „	300 „	513 „	— 53 „
26-27	1950 „	310 „	305 „	575 „	— 101 „

Na 14 dagen hongeren, is dit konijn dus nog in volkomen chloorevenwicht. Toch moet tijdens een dergelijke hongerperiode, een sterke zuurvergiftiging aangenomen worden.

Ten einde de vraag definitief te beslissen werd een konijn elken dag 100 c.c.M. van een 0.4 % HCl-oplossing met de oesophagus sonde ingebracht. Verder kreeg het dier niets te eten. Bij een dergelijke inrichting van de proef is reeds vaak het beloop van de zuurvergiftiging nagegaan. [1]) Gelijk algemeen gevonden is, dalen alkaligehalte en CO_2-gehalte van het bloed tot zeer lage waarden, terwijl de zuurgraad van de urine sterk stijgt.

Bij dit konijn, dat weer van te voren in chloorevenwicht was gebracht, verliep de chlooruitscheiding als volgt:

19/X 1912. 365 mgr. Cl.
20/X 1912. 720 mgr. Cl.

[1]) Walter. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therapie. Bd. 7. 1877. Meyer. Ibidem. Bd. 17.

21/X 1912. 310 mgr. Cl.
22/X 1912. 480 mgr. Cl.
23/X 1912. 420 mgr. Cl.
24/X 1912. Dood gevonden.

Niettegenstaande het dier ten slotte aan de gevolgen van het experiment te gronde ging, bleef het dus in Cl-evenwicht.

Het staat dus wel vast, dat noch de zuurvergiftiging, welke steeds den hongertoestand compliceert, noch ook de opzettelijk opgewekte zuurvergiftiging [1]*, in staat zijn de chlooruitscheiding te modificeeren in den zin eener chloorretentie.*

Ten slotte kon men nog de bedenking opperen, dat in geen dezer proeven de werkelijke alkaliciteit van het bloedserum is bepaald. Gelijk reeds vroeger terloops is opgemerkt, bepaalt men door titratie met zuur slechts het vermogen van het serum om zuur te neutraliseeren. De eigenlijke reactie van een vloeistof is echter hiervan niet afhankelijk: deze eigenlijke reactie wordt slechts uitgedrukt door de concentratie van H- en OH-ionen, die vrij in de vloeistof aanwezig zijn.

Deze werkelijke alkaliciteit van het bloedserum kan men eigenlijk alleen bepalen door de hoeveelheid H-ionen te meten met een gaselement. Moge deze

---

[1]) Ook de invloed van CO_2-vergiftiging op de chloorstofwisseling werd nagegaan. Het zou te ver voeren hierop nader in te gaan. Het resultaat was, dat, wanneer de dieren 7 uur lang in een atmosfeer van 14 % CO_2 vertoefd hadden, geen invloed op de chloorstofwisseling te vinden was. Bij lagere CO_2-concentraties was evenmin een effect te zien. Bij nog hoogere concentraties waren soms de water- en chlooruitscheiding na de proef iets verminderd.

methode reeds voor andere vloeistoffen moeilijkheden medebrengen, voor het serum is dit bijzonder het geval, aangezien de aanwezigheid van het CO_2 een belangrijken invloed uitoefent op de reactie van het serum. Tijdens het meten van de H-ionen concentratie ontwijkt CO_2 en daardoor kan de reactie tijdens het onderzoek alkalischer worden, te meer, aangezien het geruimen tijd duurt, voordat de stroom in den concentratieketen, waarmede men meet, constant is geworden.

Pas in den allerlaatsten tijd schijnt een kunstgreep gevonden te zijn om dit bezwaar uit den weg te ruimen [1]) en nog mag betwijfeld worden of ook deze methode alle moeilijkheden geheel opheft. In elk geval staat vast, dat de alkalische reactie van het bloed slechts minimaal is en ongeveer overeenkomt met de reactie van zuiver bronwater.

Met de gasketen-methode is nu — ondanks de vele bezwaren — toch nagegaan of deze minimale alkalische reactie in bepaalde ziektegevallen veranderd is. [2]). Het resultaat is in enkele woorden medegedeeld. Wel staat vast, dat de H-ionen concentratie tegen het eind van het leven duidelijk toeneemt, doch geen enkele ziekte is op te noemen, waarbij een duidelijke en constante vermeerdering van de H-ionen concentratie voorkomt, ook niet bij pneumonie.

Ook op dezen weg is dus geen steun te vinden voor de hypothese: chloorretentie wordt veroorzaakt door zuurvergiftiging.

---

[1]) Hasselbalch und Lundsgaard. Biochem. Zeitschr. Bd. 38. 1911.
[2]) Rolly. Münch. Med. Woch. 1912.

Dit feit, dat ROLLY door middel van de gasketen-methode vaststelde, was reeds vroeger door VAN WESTENRIJK[1]) geconstateerd. Hiertoe maakte hij gebruik van reeksen indicatoren volgens FRIEDENTHAL. Ook op deze wijze is gelijk FRIEDENTHAL en na hem vooral SÖRENSEN hebben uiteengezet, de werkelijke reactie van een vloeistof te meten.

WESTENRIJK vond, dat bij den normalen mensch de reactie van het bloedserum nagenoeg neutraal was. Uitdrukkelijk voegt hij erbij, dat hij geen afwijking hiervan kon constateeren bij die ziekten, waarbij vroeger langs titrimetrischen weg een vermindering van het zuurbindend vermogen van het serum geconstateerd was.

Resumeeren wij, dan had dus het onderzoek het volgende beloop.

Uit onderzoekingen van HAMBURGER bleek, hoe onder invloed van zuren, chloor-ionen in de cellen worden opgenomen en het vochtige milieu, waarin deze cellen zich bevinden, chloor verliest.

Oudere onderzoekingen geven op, dat ook bij koorts een zuurvergiftiging bestaat. Er werd daarom nagegaan of ook bij de chloorretentie bij koortsige ziekten de zuren een rol konden spelen.

I. Daarom werd eerst totaal- en diffusibel alkali bepaald bij verschillende normale en koortsende menschen, de laatste deels met, deels zonder Cl-retentie. Als indicator werd gebruikt neutraalrood-papier. Er kon geen verandering van het totaal alkali of van het diffusibel alkali aangetoond worden. De waarden varieeren vrij

[1]) WESTENRIJK. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1908.

sterk, doch de variaties van de zieken vallen binnen de variaties van de gezonden.

II. Ook bij nagaan van de tabellen van de schrijvers, die wel een zuurvergiftiging bij koorts vonden, kon men evenmin vaststellen, dat pneumonieën lagere alkali-waarden vertoonden dan andere koortsige ziekten zonder chloorretentie.

III. Bij diabetes, het klassieke voorbeeld van een zuurvergiftiging, bestaat chloorevenwicht.

IV. Bij honger, welke ook steeds door zuurvergiftiging gecompliceerd wordt, wordt toegevoerd chloor quantitatief uitgescheiden.

V. Hetzelfde geldt voor dieren met experimenteel veroorzaakte zuurvergiftiging.

VI. De metingen van de H-ionen concentraties van het bloed, welke men in de litteratuur vindt, geven evenmin een aanknoopingspunt voor de veronderstelling, dat een direct verband bestaat tusschen zuurvergiftiging en chloorretentie.

Om deze 6 redenen moet worden afgezien van een direct verband tusschen chloorretentie en zuurvergiftiging.

HOOFDSTUK VI.

Invloed van intraveneuze zuurinjecties op het alkaligehalte van het serum en op de chloorverdeeling over bloedlichaampjes en serum.

Gelijk reeds boven (blz. 77) is medegedeeld, was het uitgangspunt onzer onderzoekingen, de waarneming van HAMBURGER, dat wanneer men zuur bij bloed voegt, o.a. het chloorgehalte der bloedlichaampjes toeneemt ten koste van het serum. Hetzelfde geldt van het watergehalte.

Deze proeven in vitro, ook bij levend bloed verricht, werden door hem in vivo herhaald bij het paard. De uitkomsten waren gelijkluidend. Bij een paard werden 2 Liter isotonische Na_2SO_4-oplossing ingespoten; in de isotonische Na_2SO_4-oplossing waren 20 c.c.M. geconcentreerd zwavelzuur opgelost.

Het gemiddelde gewicht van een paard is 400 K.G. Er werd dus ingespoten een oplossing van 1 % zwavelzuur tot een hoeveelheid van ½ % van het lichaamsgewicht van het proefdier.

Het resultaat van deze proef was, dat 7 minuten na de injectie het chloorgehalte van het serum ± 7 % was afgenomen. Dit komt ongeveer overeen met de waarde, welke men door de verdunning van het bloed

na de inspuiting van 2 Liter eener zoutoplossing mag verwachten.

Neemt men immers aan, dat het paard van 400 K.G. $^{6}/_{100} \times 400 = 24$ Liter bloed heeft, dan is door de 2 Liter zoutoplossing het bloed ongeveer 8 % verdund: men zou dus een afname van *alle* bloedbestanddeelen met 8 % mogen verwachten. Dat de afname van het chloor van het bloedserum echter niet uitsluitend aan de bloedverdunning mag worden toegeschreven, blijkt uit de hoeveelheid vaste bestanddeelen, welke het bloed bevat vóór en na de injectie. Het gehalte aan vaste bestanddeelen van het serum is namelijk *na* de injectie evenals in vitro, verhoogd, een bewijs dus, dat door het zuur uitwisselingen en splitsingen in het leven geroepen zijn. HAMBURGER neemt daarom aan, dat voor de zuurinjectie in het levende dier, analoge verhoudingen bestaan als bij het toevoegen van zuur bij bloed in vitro.

Even verder wordt echter opgemerkt, dat bij de subcutane zuurinjectie bij een kalf deze vermeerdering van de vaste bestanddeelen van het serum niet kon geconstateerd worden: noch bij subcutane injectie van melkzuur, noch bij injectie van zoutzuur. De schrijver spreekt dan daarbij de wenschelijkheid uit, dat deze tegenspraak tusschen de resultaten bij paard en kalf nader onderzocht worde.

Ten einde dus deze vraag, die voor de hypothese „chloorretentie is een gevolg van zuurvergiftiging" van cardinale beteekenis is, te beslissen, werden de boven beschreven proeven van HAMBURGER met intraveneuze zuurinjecties herhaald.

Herhaaldelijk is op dergelijke wijze een acute zuurvergiftiging in het leven geroepen. Het doel was daarbij echter, voor zoover mij bekend, steeds het nagaan van de reactie of van het zuurbindend vermogen van het bloed.

Door toevoegen van groote hoeveelheden zuur neemt het zuurbindend vermogen van het serum af; dit is herhaaldelijk geconstateerd, zoowel bij het toevoeren van zuur langs de huid, langs de maag of door intraveneuze injectie.

De reactie van het bloedserum bij intraveneuze zuurinspuiting is zeer nauwkeurig onderzocht door Von Szily [1]) door middel van de gasketen-methode en door Westenrijk en Friedenthal [2]) met indicatorenreeksen. Bij beide onderzoekingen werd nagegaan, hoever de alkalische reactie van het bloed kan dalen, alvorens de dood intreedt. Tot de belangrijkste resultaten door deze onderzoekers verkregen, behoort het vaststellen van het feit, dat op deze wijze de reactie van het bloedserum *wel* verandert, terwijl dit bij de verschillende ziekelijke toestanden, welke bij den mensch voorkomen, nooit geconstateerd is. Daarnaast bleek Von Szily duidelijk, dat niet alleen de reactie van de ingespoten vloeistof van belang was voor het beloop van de zuurvergiftiging, doch de zure oplossingen werken ook nog giftig door andere eigenschappen. Elk zuur is giftig, niet alleen door de H-ionen concentratie, maar ook door specifieke eigenschappen.

---

[1]) Pflüger's Archiv. Bd. 115.

[2]) Arbeiten aus dem Gebiet der experimentellen Physiologie, herausgegeben von Friedenthal. 1908.

Met het oog op onze vraagstelling, was van belang het nagaan:

1°. van het totale zuurbindend vermogen van het serum;

2°. van de hoeveelheid diffusibel alkali van het serum;

3°. van de verhouding van het chloorgehalte van het serum tot dat van de bloedlichaampjes, alles voor en na de zuurinjectie.

Proeven, waarbij op deze 2 laatste vragen gelet is, zijn mij niet bekend.

De meeste proeven werden op honden gedaan. De V. jugularis of de V. femoralis werd vrijgelegd en een kleine hoeveelheid bloed opgevangen in een kolf, waarvan de bodem bedekt was met glaskoralen. Door voorzichtig schudden werd dit bloed gedefibrineerd onder vrij toetreden van lucht. Ondertusschen werd het zuur in het centrale deel van de vene geinjicieerd. Direct daarna werd de V. jugularis of femoralis aan de andere zijde gepraepareerd en 7 minuten *na* het beëindigen van de zuur-infusie werd opnieuw bloed ontlast en als zooeven beschreven gedefibrineerd.

Het inspuiten van de zuur-oplossing nam gewoonlijk slechts 2 à 3 minuten in beslag. Duidelijk was steeds de verandering van de ademhaling te zien: terwijl het zuur in den bloedsomloop werd gebracht, werd de respiratie zeer diep en langzaam (volgens Westenrijk en Friedenthal een gevolg van Vagus-prikkeling). Ademhalingsstilstand heb ik nooit kunnen waarnemen.

Alle manipulaties geschiedden in een diepen morphineslaap: 15 à 20 mgr. murias morphini per K.G. lichaamsgewicht zijn hiertoe meestal voldoende.

Het zuurbindend vermogen van het serum werd

bepaald door titratie met $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur, met neutraalrood-papier als indicator. Het diffusibele deel dezer zuurbindende lichamen werd geisoleerd door neerslaan met alcohol en titratie van het alcoholische filtraat. Over een en ander is vroeger uitvoerig gesproken.

De methodiek der chloortitraties is eveneens reeds vroeger vermeld (zie blz. 50).

Hond ♂, 10 K.G.

Er wordt 50 c.c.M. bloed uit de Jugularis ontlast en voorzichtig gedefibrineerd. Daarna worden 100 c.c.M. 1.9 % Acid. Tartaricum ingespoten. 7 minuten na het beëindigen van de injectie wordt uit de andere Jugularis weer ± 50 c.c.M. bloed genomen en gedefibrineerd.

Totaal alkaligehalte.

Vóór de zuurinjectie konden 100 c.c. bloedserum 60 c.c.M. $^1/_{25}$ n. wijnsteenzuur neutraliseeren.

Het totale zuurbindend vermogen van 100 c.c.M. serum komt dus overeen met 60 c.c. $^1/_{25}$ normaal alkali.

Diffusibel alkaligehalte.

Door neerslaan met alcohol en titratie van het filtraat wordt bepaald, hoeveel van dit alkaligehalte in diffusibelen vorm aanwezig is. Het alcoholische filtraat van 100 c.c.M. serum kan 32 c.c.M. $^1/_{25}$ n. wijnsteenzuur binden.

Het diffusibele alkali van 100 c.c.M. serum komt overeen met 32 c.c. $^1/_{25}$ n. alkali.

Verhouding $\frac{\text{Diffusibel alkali}}{\text{Totaal alkali}}$ is dus vóór de injectie $\frac{32}{60} = 53$ %.

Na de zuurinjectie.

100 c.c. serum binden nu 32 c.c.M. $^1/_{25}$ n. wijnsteenzuur. Het totale zuurbindend vermogen van het serum is dus teruggegaan tot 32 c.c.M. $^1/_{25}$ n. alkali per 100 c.c.M.

Het alcoholische filtraat van 100 c.c.M. serum bindt nu 20 c.c.M. $^1/_{25}$ n. wijnsteenzuur.

In 100 c.c.M. serum is dus 20 c.c.M. $^1/_{25}$ normaal alkali in diffusibelen vorm.

Verhouding $\frac{\text{Diffusibel alkali}}{\text{Totaal alkali}}$ is na de injectie $\frac{20}{32} = 63\ \%$.

Chloorgehalte.

Vóór de zuurinjectie bevatte het serum per liter 3890 mgr. chloor.

Het bloed bevatte per Liter 2850 mgr. chloor.

Bovendien werd het chloorgehalte van de bloedlichaampjes bepaald.

20 c.c.M. bloed werden gecentrifugeerd, het serum afgepipetteerd en vervangen door overmaat 4.15 % glucose-oplossing. Er wordt opnieuw gecentrifugeerd, afgepipetteerd en versche glucose-oplossing toegevoegd. Wanneer de glucose-oplossing driemaal ververscht is, is de afgepipetteerde oplossing chloorvrij. Men heeft dan dus de bloedlichaampjes van 20 c.c.M. bloed, die geheel van serum bevrijd zijn. De bloedlichaampjes hebben niets van het chloor, wat zij bevatten, verloren, aangezien glucose niet in de bloedlichaampjes indringt en dus geen enkel ion de bloedlichaampjes verlaten kan.

Op deze wijze blijkt het chloorgehalte van de bloedlichaampjes van 1 Liter bloed *750* mgr. chloor te bedragen.

Na de zuurinjectie bedraagt het chloorgehalte:

van 1 Liter serum *3890* mgr.,

van 1 Liter bloed *2850* mgr.,

van de bloedlichaampjes van 1 Liter bloed 750 mgr. chloor.

Resultaat:

Door de zuurinjectie neemt het totale alkaligehalte van het serum dus af, evenals het diffusibele alkali. Er verdwijnt echter betrekkelijk meer van het niet-diffusibele alkali dan van het diffusibele, zoodat er relatief *meer* diffusibel alkali na de injectie aanwezig is.

Het chloorgehalte van serum en bloed wordt door de zuurinjectie niet veranderd. Uit het chloorgehalte van serum, bloed en bloedlichaampjes is de hoeveelheid bloedlichaampjes en serum per Liter bloed te berekenen.

Stel in 1 L. bloed is x % serum, dan bevat dus het serum van 1 L. bloed:

$$\frac{x}{100} \times 3890 \text{ mgr. chloor.}$$

De bloedlichaampjes van 1 L. bloed bevatten 750 mgr. chloor, dus

$$\frac{x}{100} \times 3890 + 750 = 2850.$$

$$\frac{x}{100} \times 3890 = 2100.$$

$$\frac{x}{100} = \frac{2100}{3890} = 54\ \%.$$

In het bloed is dus 54 % serum en 46 % bloedlichaampjes.

Aangezien de 3 getallen, waaruit deze verhouding berekend wordt, vóór en na de injectie dezelfde zijn, is dus, niettegenstaande de sterke verdunning van het bloed, na 7 minuten al het ingebrachte water weer verwijderd.

Een chloorverschuiving trad in elk geval *niet* op.

II. *Hond*, 16 K.G.

50 c.c.M. bloed uit de V. Jugularis ontlast. Hierop 100 c.c.M. 1.9 % Acid. Tartaric. ingespoten. 7 minuten na het beëindigen van de injectie weer 50 c.c.M. bloed genomen.

Vóór de zuurinjectie konden 100 c.c.M. serum 60 c.c.M. $^1/_{25}$ normaal wijnsteenzuur binden. Het totale alkaligehalte van 100 c.c.M. serum is dus gelijk aan 60 c.c.M. $^1/_{25}$ normaal alkali.

Het diffusibele alkaligehalte werd weer bepaald door neerslaan van het eiwit van het serum met alcohol en titratie van het filtraat. Hierbij bleek, dat 100 c.c.M. serum 32 c.c.M. $^1/_{25}$ normaal alkali in diffusibelen vorm bevatte.

Na de zuurinjectie was het totale alkaligehalte van het serum gedaald tot $42^1/_2$ c.c.M. $^1/_{25}$ normaal alkali. Hiervan was in diffusibelen vorm aanwezig 26 c.c.M.

Vóór de zuurinjectie is de verhouding $\frac{\text{diffusibel alkali}}{\text{totaal alkali}} = \frac{32}{60} = 53\ \%$.

Na de zuurinjectie wordt deze verhouding $\frac{26}{42{,}5} = 61\ \%$.

Vóór de zuurinjectie bedraagt het chloorgehalte:
van 1 Liter serum 4132 mgr. Cl.,
van 1 Liter bloed 3160 mgr. Cl.,
van de bloedlichaampjes van 1 Liter bloed 626 mgr. Cl.
Na de zuurinjectie werden precies dezelfde waarden gevonden.

Men kan ook hier weer de verhouding bloedlichaampjes en serum berekenen.

Stel in het bloed is x % serum, dan is

$$x \times 4132 + 626 = 3160. \qquad x = \frac{2534}{4132} = 60\ \%.$$

Het bloed bevat dus 60 % serum. Aangezien de 3 getallen, waaruit deze waarde berekend is, vóór en na de injectie dezelfde blijven, blijft ook de hoeveelheid serum vóór en na de injectie dezelfde.

Hamburger had bij zijn proef zwavelzuur ingespoten. Daarom werd ook hiermede een proef gedaan.

III. *Hond*, 12 K.G.

40 c.c. bloed uit V. Femoralis.

Hierna werd ingespoten 50 c.c. isotonische Na_2SO_4-oplossing, waarin $^1/_2$ c.c.M. H_2SO_4 opgelost was.

Vóór de zuurinjectie bevatte 100 c.c.M. serum 57 c.c. $^1/_{25}$ normaal alkali. Hiervan was in diffusibelen vorm aanwezig 20 c.c.M.

Na de zuurinjectie was het totale alkaligehalte van 100 c.c.M. serum 43 c.c.M. $^1/_{25}$ normaal alkali. Het diffusibele alkali was nog steeds gelijk aan 20 c.c.M $^1/_{25}$ normaal alkali.

Vóór de injectie was dus de verhouding

$\frac{\text{Diffusibel alkali}}{\text{Totaal alkali}} = \frac{20}{57} = 35\frac{1}{2}\ \%$. Na de injectie werd zij $\frac{20}{43} = 47\ \%$.

Vóór de injectie was het chloorgehalte van:
1 L. serum 4200 mgr. per Liter,
1 L. bloed 3190 mgr. per Liter,
de bloedlichaampjes van 1 L. bloed 820 mgr. chloor. Na de zuurinjectie werden dergelijke waarden verkregen.

Stel in het bloed is x % serum, dan is

$$x \times 4200 + 820 = 3190 \qquad x = \frac{2370}{4200} = 56\ \%.$$

Als 3de zuur werd Acid. Phosphoricum gebruikt.

IV. *Hond*, 15,4 K.G.

Na ontlasten van 50 c.c. bloed wordt *200 c.c.M.* van een 1,13 % oplossing van H_3PO_4 ingespoten. 5 minuten na de injectie werd weer bloed genomen.

Het alkaligehalte bleek sterk afgenomen te zijn.

Het chloorgehalte van het serum was vóór de zuurinjectie *4050* mgr. chloor per Liter. Na de injectie was dit hetzelfde gebleven.

Ten slotte werd ook met 2 planteneters een dergelijke proef genomen.

V. *Geit*, 30 K.G.

60 c.c.M. bloed uit de carotis genomen.

Hierna injectie van 150 c.c.M. isotonische Na_2SO_4-oplossing, waarin $1\frac{1}{2}$ c.c.M. H_2SO_4 opgelost waren.

Vóór de zuurinjectie was het totale alkaligehalte van 100 c.c.M. serum gelijk aan *52 c.c.M.* $^1/_{25}$ normaal alkali. Hiervan was in diffusibelen vorm *$17\frac{1}{2}$ c.c.M.* aanwezig.

Na de zuurinjectie was het totale alkaligehalte van 100 c.c.M. serum gelijk aan *43 c.c.M.* $^1/_{25}$ normaal alkali, waarvan *$17\frac{1}{2}$ c.c.M.* in diffusibelen vorm waren.

Dus vóór de zuurinjectie was de verhouding

$$\frac{\text{Diffusibel alkali}}{\text{Totaal alkali}} = \frac{17.5}{52} = 34\ \%.$$

Na de zuurinjectie werd deze verhouding $\frac{17.5}{43} = 41\ \%$.

Het chloorgehalte was vóór de zuurinjectie:

van 1 L. serum 3810 mgr. Cl.,

van 1 L. bloed 3018 mgr. Cl.,

van de bloedlichaampjes van 1 L. bloed 536 mgr.

Na de zuurinjectie werden dezelfde waarden gevonden.

Stel er was x % serum.

$$3810\ x \times 536 = 3018$$

$$x = \frac{3018 - 536}{3810} = \frac{2482}{3810} = 65\ \%.$$

Er was dus 65 % serum zoowel vóór als na de zuurinjectie.

VI. Bij een *Konijn* van 3 K.G.
werd 20 c.c. bloed uit de Jugularis ontlast. Injectie van 20 c.c. 1.9 % Acid. Tartaric.

Vóór de injectie was het chloorgehalte van 1 L. serum 3950 mgr. Na de injectie was deze waarde dezelfde gebleven.

De uitkomsten van deze 6 proeven zijn in 2 tabellen overzichtelijk naast elkaar opgeteekend.

De eerste tabel geeft den invloed van de zuurinspuitingen op het alkaligehalte van het serum; de tweede bevat het antwoord op de vraag of zuurinjecties invloed hebben op het chloorgehalte van de bestanddeelen van het bloed.

Tabel No. 4. *Veranderingen van het alkaligehalte van het serum na intraveneuze zuurinspuitingen.*

Diersoort met gewicht.	Ingespoten werd :	Totaal alkali van 100 c.c.M. serum (vóór injectie.)	Diffusibel alkali van 100 c.c.M. serum (vóór injectie.)	Totaal alkali van 100 c.c.M. serum (na injectie.)	Diffusibel alkali van 100 c.c.M. serum (na injectie.)	Diffusibel alkali / Totaal alkali vóór injectie	Diffusibel alkali / Totaal alkali na injectie
Hond 10 K.G.	100 c.c.M. 1.9 % Ac. Tartar.	60 c.c.M.	32 c.c.M.	32 c.c.M.	20 c.c.M.	53 %	63 %
Hond 16 K.G.	100 c.c.M. 1.9 % Ac. Tartar.	60 c.c.M.	32 c.c.M.	$42\frac{1}{2}$ c.c.M.	26 c.c.M.	53 %	61 %
Hond 12 K.G.	50 c.c.M. isoton. Na_2SO_4-oplossing + $\frac{1}{2}$ c.c. H_2SO_4	57 c.c.M.	20 c.c.M.	43 c.c.M.	20 c.c.M.	$35\frac{1}{2}$ %	47 %
Geit 30 K.G.	150 c.c.M. isoton. Na_2SO_4-oplossing + $1\frac{1}{2}$ c.c. H_2SO_4	52 c.c.M.	$17\frac{1}{2}$ c.c.M.	43 c.c.M.	$17\frac{1}{2}$ c.c.M.	34 %	41 %

Tabel No. 5. *Invloed van zuurinspuitingen op het chloorgehalte van bloed, serum en bloedlichaampjes.*

Diersoort met gewicht.	Ingespoten werd :	Chloorgehalte van 1 L. serum.	Chloorgehalte van 1 L. bloed.	Kwam er verandering in de hoeveelheid serum van het bloed.	Kwam er verandering in het chloorgehalte van serum, bloed of bloedlichaampjes.
Hond 10 K.G.	100 c.c. Acid. Tartar. 1.9 %.	3890 mgr.	2850 mgr.	Neen.	Neen.
Hond 16 K.G.	100 c.c. Acid. Tartar. 1.9 %.	4132 mgr.	3160 mgr.	Neen.	Neen.
Hond 12 K.G.	50 c.c. isoton. Na_2SO_4 + 1/2 c.c. H_2SO_4	4200 mgr.	3190 mgr.	Neen.	Neen.
Hond 15.4 K.G.	200 c.c. 1.13 % H_3PO_4-oploss.	4050 mgr.	—	—	Neen (alleen serum bepaald.)
Geit 30 K.G.	150 c.c. isoton. Na_2SO_4-oploss. + 1 1/2 c.c. H_2SO_4	3810 mgr.	3018 mgr.	Neen.	Neen.
Konijn 3 K.G.	20 c.c. 1.9 % Acid. Tartar.	3950 mgr.	—	—	Neen (alleen serum bepaald.)

Resumeerende blijkt dus het volgende:

1°. *Invloed van zuurinjecties op het alkaligehalte van het serum.*

In alle gevallen neemt het alkaligehalte duidelijk af, vooral echter het niet-diffusibele deel. Met andere woorden, bij toevoegen van zuur heeft het organisme de neiging het zuur te neutraliseeren door afsplitsing van het alkali, dat aan eiwit gebonden is. In sommige gevallen wordt ook het diffusibele alkali gebruikt tot binding van de exogene zuren, soms niet. *In alle*

gevallen neemt relatief de hoeveelheid diffusibel alkali duidelijk toe ten opzichte van de hoeveelheid niet-diffusibel alkali.

Dit komt overeen met wat HAMBURGER[1]) bij toevoegen van zuur bij bloed in vitro kon aantoonen.

2°. *Invloed van zuurinjecties op het chloorgehalte van serum, bloed of bloedlichaampjes.*

In geen der gevallen kon de minste invloed geconstateerd worden. Steeds was het chloorgehalte van het serum vóór en na de zuurinjectie gelijk, niettegenstaande vaak zeer aanzienlijke hoeveelheden vloeistof werden toegevoerd. *Hetzelfde geldt van het chloorgehalte van bloed en bloedlichaampjes in de gevallen, waar dit bepaald is.*

Dit resultaat wijkt af van datgene, wat HAMBURGER bij dezelfde inrichting van de proef bij een paard vond. Mogelijk is, dat een paard niet zoo snel dergelijke veranderingen kan neutraliseeren, als de dieren, waarop hier geëxperimenteerd is.

Ten minste het is opvallend, hoe snel hier de verdunning van het serum, door de inspuiting veroorzaakt, verdwenen is, gelijk blijkt bij de bepaling van de hoeveelheid serum, die bovendien hier en daar door haematokriet-bepalingen gecontroleerd is.

Hierbij kan niet alleen het ingespoten water verwijderd zijn. Ook de geïnjicieerde zouten moeten uit het bloed verdwenen zijn. Had immers alleen het water het bloed verlaten, dan zou de osmotische druk van het bloed sterk gestegen zijn door de vrij groote

[1]) l. c.

hoeveelheid zouten, die steeds in de ingespoten oplossingen te vinden waren. Indien deze zouten niet zoo spoedig verwijderd konden worden, dan zou, gelijk men uit de proeven van HAMBURGER en van MAGNUS weet, het chloor tijdelijk het bloed verlaten, teneinde den osmotischen druk constant te houden. Aangezien hier zoowel watergehalte van het bloed als chloorgehalte van het serum *niet* veranderd zijn, moet men dus aannemen, dat alles wat ingespoten is, d.w.z. zoowel water als zouten, uit het bloed verwijderd is.

Voorwaar een goede en merkwaardige regulatie!

HOOFDSTUK VII.

Chloorverschuiving in vitro van serum naar bloedlichaampjes en omgekeerd onder invloed van zuren en zouten.

Door het resultaat in het vorige hoofdstuk vermeld, was a posteriori de theoretische basis voor de geheele hypothese aan het wankelen gebracht. Daarom werden ook de proeven van HAMBURGER over de chloorverschuiving, welke optreedt, wanneer in vitro zuren bij het bloed gevoegd worden, herhaald.

a. *Bevestiging van het feit, dat onder invloed van zuren, water en chloor uit het serum naar de bloedlichaampjes gaan.*

HAMBURGER voegde bij 180 c.c. bloed 10 c.c. van een H_2SO_4-oplossing, die varieerde tusschen $^1/_5$ en $^1/_{20}$ normaal. Bij het herhalen dezer proeven werden ook thans weer dezelfde hoeveelheden en concentraties genomen. Ook werd met paardenbloed gewerkt.

Bij 50 c.c.M. gedefibrineerd paardenbloed werd 2.8 c.c.M. H_2O gevoegd. Hierdoor zwollen de bloedlichaampjes op. Er waren toen *325* dln. bloedlichaampjes en *675* dln. serum.

Bij 5 c.c. serum werd 9.97 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd. Hierop waren 3.95 c.c.M. Rhodaanammonium noodig.

111 c.c.M. $AgNO_3$ = 100 c.c.M. Rhodaanammonium.

De 5 c.c. serum kwamen dus overeen met

$$9.97 - 1.11 \times 3.95\ (4.39) = 5.58 \text{ c.c.M. } AgNO_3.$$

1 c.c.M. van de $AgNO_3$-oplossing kwam overeen met 3.04 mgr. chloor, dus

$$1 \text{ L. serum bevat } \frac{5.58}{5} \times 3.04 = 3390 \text{ mgr. Cl.}$$

Bij 50 c.c.M. paardenbloed werd 2.8 c.c. 4/5 normaal H_2SO_4 gevoegd.

Hierdoor was duidelijke haemolyse opgetreden.

In het bloed waren nu *615* dln. serum en *385* dln. bloedlichaampjes.

Bij 5 c.c. serum werden 9.85 c.c. $AgNO_3$ gevoegd. Hierop waren 5.2 c.c. Rhodaanammonium noodig, dus

$$5 \text{ c.c. serum} = 9.85 - 1.11 \times 5.2 = 9.85 - 5.78 = 4.07 \ AgNO_3.$$

$$\text{per L. serum dus } \frac{4.07}{5} \times 3.04 = 2483 \text{ mgr. Cl.}$$

Derhalve, het toevoegen van zuur bij het bloed veroorzaakt sterke zwelling van de bloedlichaampjes. Bovendien gaat chloor uit het serum in de bloedlichaampjes.

Deze zuur-oplossing was blijkbaar vrij sterk geweest, aangezien duidelijke haemolyse optreedt. Daarom werd de proef herhaald met zwakkere concentraties H_2SO_4.

De titers van de $AgNO_3$- en Rhodaanammonium-oplossing waren dezelfde als in de vorige proef.

Gedefibrineerd koeienbloed.

1°. Bij 15 c.c.M. bloed werd 1 c.c. H_2O gevoegd.
40½ % bloedlichaampjes en 59½ % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werd 7.97 c.c. $AgNO_3$ gevoegd.
2.20 c.c.M. Rhodaanammonium waren noodig.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$7.97 - 1.11 \times 2.2 = 7.97 - 2.44 = 5.53$ *c.c.* $AgNO_3$.

2°. Bij 15 c.c.M. bloed werd 1 c.c. 1/5 norm. H_2SO_4 gevoegd.
44 % bloedlichaampjes en 56 % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werd 8.36 c.c. $AgNO_3$ gevoegd.
3.40 c.c.M. Rhodaanammonium waren noodig.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$8.36 - 1.11 \times 3.4 = 8.36 - 3.78 = 4.58$ *c.c.* $AgNO_3$.

3°. Bij 15 c.c.M. bloed werd 1 c.c. $^1/_{10}$ norm. H_2SO_4 gevoegd.
41 % bloedlichaampjes en 59 % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werd 8.60 c.c. $AgNO_3$ gevoegd.
3.05 c.c.M. Rhodaanammonium waren noodig.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$8.60 - 1.1 \times 3.05 = 8.60 - 3.48 = 5.12$ *c.c.* $AgNO_3$.

4°. Bij 15 c.c. bloed werd 1 c.c. $^1/_{20}$ n. H_2SO_4 gevoegd.
41 % bloedlichaampjes en 59 % serum.
Bij 5 c.c. serum werd 8.00 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.
2.45 c.c.M. Rhodaanammonium waren noodig.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$8.00 - 1.1 \times 2.45 = 8.00 - 2.72 = 5.28$ *c.c.* $AgNO_3$.

5°. 15 c.c. bloed, zonder meer, bevatten 45 % bloedlichaampjes en 55 % serum.
Bij 5 c.c. serum werd 8.63 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.
2.34 c.c.M. Rhodaanammonium waren noodig.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$8.63 - 1.1 \times 2.34 = 8.63 - 2.60 = 6.03$ *c.c.* $AgNO_3$.

Bij het vergelijken van proef 1, 2, 3 en 4 blijkt de juistheid van de chloorverschuiving door zuurtoevoeging bij bloed, gelijk HAMBURGER beschreef. Hoe sterker het zuur, hoe meer water en chloor in de bloedlichaampjes gaan.

Uit deze proef blijkt nog de juistheid van een ander feit door HAMBURGER geconstateerd. Een der conclusies, waartoe HAMBURGER en BUBANOVIC [1]) komen in hun opstel over de permeabiliteit der bloedlichaampjes, is, dat, wanneer water aan het bloed wordt toegevoegd, chloor uit de bloedlichaampjes treedt. Ook hier is dit duidelijk te zien. In het normale bloed was 55 % serum, dus in 15 c.c.M. bloed was 8.25 c.c.M. serum. Er

[1]) Archives internat. de Physiologie. Bd. X. 1911.

werd 1 c.c.M. water toegevoegd: er kwam dus eigenlijk 9.25 c.c.M. water, waarin de hoeveelheid chloor uit 8.25 c.c. oorspronkelijk serum was opgelost. De concentratie werd dus eigenlijk zoo, dat 5 c.c. serum overeenkomen met

$$\frac{8.25}{9.25} \times 6.03 = 5.38 \text{ c.c. } AgNO_3.$$

5 c.c.M. serum van het bloed, dat met 1 c.c.M. water verdund wordt, komen echter overeen met 5.53 c.c. $AgNO_3$, d.w.z. ook hier komt, doordat water bij het bloed gevoegd wordt, chloor uit de bloedlichaampjes.

Men moet daarom de chloorwaarden van het serum na toevoeging van H_2SO_4 vergelijken met de theoretische verdunningswaarde 5.38 c.c. en niet met de waarde, welke werkelijk door verdunnen met Aqua destill. ontstaat.

Gesteld immers er kwam door zuren een chloorverschuiving *uit* de bloedlichaampjes naar het serum, doch kleiner dan door toevoegen van Aqua destill. veroorzaakt werd. Nu zou het kunnen schijnen alsof chloor *in* de bloedlichaampjes ging, indien men met de werkelijke verdunningswaarde vergeleek, terwijl eigenlijk het omgekeerde geschiedt.

Bij een verschuiving in de andere richting, zooals men hier vindt, zou de verschuiving juist te groot lijken.

De proeven van Hamburger over de chloorverschuiving na zuurtoevoeging waren bijna uitsluitend met paardenbloed gedaan.

Ook de chloor-verarming van het serum, welke volgens hem na intraveneuze injectie van zwavelzuur optrad, was gebaseerd op de uitkomst van een proef met een paard.

Aangezien bij een hond door intraveneuze zwavelzuurinspuiting deze chloorverschuiving niet optrad, scheen het geraden, na te gaan of hondenbloed in vitro op de toevoeging van zuren evenzoo reageerde als paarden- of koeienbloed.

Gedefibrineerd hondenbloed.

Van 15 c.c.M. bloed werd telkens 1 c.M³ serum afgepipetteerd en vervangen door:

1°. 1 c.c.M. H_2O. 50½ % bloedlich. en 49½ % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werd 8.00 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.
1.77 c.c.M. Rhodaanammonium werden bij de titratie gebruikt.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$8.00 - 1.77 \times 1.11 = 8.00 - 1.96 = 6.04$ *c.c.* $AgNO_3$.

2°. 1 c.c.M. ⅕ norm. H_2SO_4. 59 % bloedlich. en 41 % serum.
Bij 4 c.c.M. serum werd 6.70 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.
2.65 c.c.M. Rhodaanammonium werden bij de titratie gebruikt.
4 c.c.M. serum komen overeen met
$6.70 - 1.11 \times 2.65 = 6.70 - 2.94 = 3.76$ c.c. $AgNO_3$.
5 c.c.M. serum komen overeen met $5/4 \times 3.76 = 4.70$ *c.c.* $AgNO_3$.

3°. 1 c.c.M. 1/10 norm. H_2SO_4. 55 % bloedlich. en 45 % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werd 8.00 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.
2.33 c.c.M. Rhodaanammonium werden bij de titratie gebruikt.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$8.00 - 1.11 \times 2.33 = 8.00 - 2.58 = 5.42$ *c.c.* $AgNO_3$.

4°. 1 c.c.M. 1/20 norm. H_2SO_4. 54 % bloedlich. en 46 % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werd 8.01 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.
Bij de titratie werden 2.23 c.c.M. Rhodaanammonium gebruikt.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$8.01 - 1.11 \times 2.23 = 8.01 - 2.48 = 5.53$ *c.c.* $AgNO_3$.

Men kan ook hier met waarschijnlijkheid afleiden, wat het chloorgehalte van 5 c.c serum zou zijn, indien geen verschuiving was opgetreden.

Deze waarde is n.l. steeds 95—97 % van de waarde, welke men vindt door het toevoegen van evenveel H_2O bij het bloed.

Hier moet men dus hiervoor minstens aannemen:

$$^{95}/_{100} \times 6.04 = 5.74 \text{ c.c. } AgNO_3.$$

Het toevoegen van zuur aan hondenbloed heeft dan hetzelfde effect als bij paardenbloed is beschreven: er ontstaat een sterke zwelling van de bloedlichaampjes en chloor gaat uit het serum in de bloedcellen.

Ten overvloede nog de volgende proef:

Gedefibrineerd kocienbloed.
Van 15 c.M³ bloed wordt 1 c.c. afgenomen en vervangen door:

1°. 1 c.M³ $^1/_5$ norm. H_2SO_4. $54^1/_2$ % bloedlich. $45^1/_2$ % serum.
4 c.c. serum komen overeen met *2.89* c.c. $AgNO_3$.

2°. 1 c.M³ $^1/_{10}$ norm. H_2SO_4. $51^1/_2$ % bloedlich. $50^1/_2$ % serum.
4 c.c. serum komen overeen met *3.57* c.c. $AgNO_3$.

3°. 1 c.M³ $^1/_{20}$ norm. H_2SO_4. $49^1/_2$ % bloedlich. $50^1/_2$ % serum.
4 c.c. serum komen overeen met *3.57* c.c. $AgNO_3$.

4°. 1 c.M³ H_2O. 49 % bloedlich. 51 % serum.
4 c.c. serum komen overeen met *3.75* c.c. $AgNO_3$.

5°. 4 c.c. normaal serum komen overeen met *4.21* c.c. $AgNO_3$.
48 % bloedlich. en 52 % serum.

Bespreking. 15 c.M³ bloed bevatten 7.8 c.c. serum. Indien geen chloorverschuiving tot stand kwam, zou door verdunning met chloorvrije oplossing het chloorgehalte van 4 c.c. serum worden:

$$\frac{6.8}{7.8} \times 4.21 = 3.67 \text{ c.c. } AgNO_3.$$

Door het zuur komt dus duidelijk zwelling en chloorverschuiving van serum naar bloedlichaampjes.

Tabel No. 6, *aangevende de chloorverschuiving en waterverplaatsing onder invloed van zuren.*

Bij 15 c.M³ bloed wordt gevoegd:

	1 c.c. 1/5 n. H_2SO_4		1 c.c. 1/10 n. H_2SO_4		1 c.c. 1/20 n. H_2SO_4		Indien geen chloorverschuiving optrad, zou door 't verdunnen met chloorvrije oplossing, het chloorgehalte van 5 c.c. serum worden:	Volumen bloedlich. van het bloed met 1 c.c. H_2O verdund.
	chloorgehalte van 5 c.c. serum	volumen bloedlich.	chloorgehalte van 5 c.c. serum	volumen bloedlich.	chloorgehalte van 5 c.c. serum	volumen bloedlich.		
Koe	4.58 c.c. $AgNO_3$	44 %	5.12 c.c. $AgNO_3$	41 %	5.28 c.c. $AgNO_3$	41 %	5.38 c.c. $AgNO_3$	40½ %
Hond	4.70 c.c. $AgNO_3$	59 %	5.42 c.c. $AgNO_3$	55 %	5.53 c.c. $AgNO_3$	54 %	5.74 c.c. $AgNO_3$	50½ %
Koe	2.89 c.c. $AgNO_3$ [4 c.c. serum]	54½ %	3.49 c.c. $AgNO_3$ [4 c.c. serum]	51½ %	3.57 c.c. $AgNO_3$ [4 c.c. serum]	49½ %	3.67 c.c. $AgNO_3$ [4 c.c. serum]	49 %

b. *De vroegere — zuiver osmotische — verklaring van de chloorverschuiving onder invloed van zuren.*

Bij de beschrijving van deze chloorverschuiving onder invloed van zuren heeft HAMBURGER een verklaring gegeven van dit phaenomeen. Reeds vroeger is deze verklaring in het kort medegedeeld. Het is hier de plaats hierop wat nauwkeuriger in te gaan.

De verklaring, welke in *„Osmotischer Druck und Ionenlehre"* te vinden is, heeft als basis het feit, dat in de bloedlichaampjes een grootere hoeveelheid Kalium- en Natrium-albuminaat voorkomt dan in het serum [1]).

[1]) LOEWY und ZUNTZ. Pflüger's Archiv. Bd. 58. 1894. HAMBURGER. Arch. f. [Anat. und] Physiol. 1897.

Voegt men bij een dergelijk albuminaat een zuur, dan wordt het alkali dezer verbinding gebruikt om het zuur te binden: er ontstaat dus het Kalium- of Natriumzout van het toegevoegde zuur naast albumine.

Door het goed geconstateerde feit, dat de bloedlichaampjes meer albuminaten bevatten dan het serum, begrijpt men, dat wanneer men zuur bij bloed voegt, in de bloedcellen meer zouten ontstaan dan in het serum. Brengt men bijvoorbeeld H_2SO_4 bij het bloed dan zal in de bloedlichaampjes meer Na_2SO_4 ontstaan dan in het serum en dus de osmotische druk van den inhoud der bloedlichaampjes grooter worden dan de osmotische druk van het serum. Hierom zal dus water uit het serum in de bloedlichaampjes dringen: de bloedcellen zwellen dus.

Wanneer nu de osmotische druk van den inhoud der bloedlichaampjes en van het serum gelijk geworden zijn, begint de uitwisseling der zouten. Immers de waterverplaatsing werd alleen en uitsluitend veroorzaakt, doordat Na_2SO_4 afgesplitst werd en dus nieuwe diffusibele verbindingen ontstonden. Hiervan ontstonden meer in de bloedcellen dan in het serum en overigens zouden geen veranderingen optreden. Tengevolge daarvan verliest het serum water: het serum wordt nu, ten opzichte van de chloriden bijvoorbeeld, een meer geconcentreerde oplossing dan de inhoud van de bloedlichaampjes. Dus wanneer de osmotische druk van den inhoud der bloedlichaampjes weer gelijk is geworden aan die van het serum, zijn de *partiaal*-drukken van de zouten in bloedlichaampjes en serum verschillend. In de bloedlichaampjes is meer SO_4 dan in het serum, in het serum is meer Cl dan in de bloedlichaampjes.

Er zal dus een streven zijn, om ook die partiaaldrukken der zouten weer gelijk te maken en daarom zullen SO_4-ionen uitwisselen tegen Cl-ionen. Er gaat dus Cl uit het serum *in* de bloedlichaampjes.

c. *Voor welke stoffen zijn de dierlijke cellen permeabel?*

Alvorens de verklaring van de chloorverschuiving nader te bespreken, is het noodig even dieper in te gaan op de voorstellingen, welke men zich van de permeabiliteit der cellen maakt.

Vrij algemeen leest men, dat OVERTON[1]) de eerste was, die een poging deed om de permeabiliteit der cellen op physisch-chemische basis te stellen. Deze opvatting is onjuist, want reeds 6 jaren vroeger had HAMBURGER bewezen, dat anorganische stoffen door den wand der erythrocyten kunnen dringen.[2]) Wel heeft OVERTON een poging gedaan verband te brengen tusschen den aard der verbindingen, die in de cel kunnen dringen en de constitutie der cellen. De methode, waarvan hij zich voornamelijk bediende was de plasmolyse van plantencellen.

Het principe dezer methode berust op het feit, dat bepaalde stoffen wel, en andere niet in de cellen kunnen indringen. Indien men bloedlichaampjes brengt in een oplossing van een verbinding, welke niet in de cellen in kan dringen, dan zal een eventueel verschil van osmotischen druk van bloedlichaampjes en omringende vloeistof, alleen kunnen genivelleerd worden

[1]) OVERTON. Viertel Jahresschrift der naturforschenden Gesellschaft in Zürich. 1895. Pflüger's Archiv. Bd. 92. 1902.

[2]) HAMBURGER. Zeitschr. f. Biologie. 1889. S. 414.

door waterverplaatsing. Vandaar het zwellen of schrompelen der erythrocyten.

Brengt men plantencellen onder analoge condities, dan zal, indien de celwand impermeabel is voor de stof, waarin de plantencellen gesuspendeerd zijn, wederom waterverplaatsing het eenigste middel zijn om verschillen in osmotischen druk tusschen plantencellen en omringende oplossing te nivelleeren. Indien water uit de plantencellen naar buiten gaat, omdat de oplossing waarin de cellen gesuspendeerd zijn, hypertonisch is, dan zal het wandstandige protoplasma loslaten van den stijven cellulose-wand en ontstaat de plasmolyse. Men kan dus zeggen, dat deze plasmolyse alleen zal optreden, indien de cellen verdeeld zijn in een oplossing van een bepaalde verbinding, welke niet door den celwand kan gaan. Was immers de celwand wel permeabel voor deze verbinding, dan zou, indien de oplossing hypertonisch was, het osmotische drukverschil vereffend worden, doordat een aantal der moleculen uit de omringende oplossing in de plantencellen indrong.

Omgekeerd heeft men dus in de plasmolyse een methode om uit te maken of de plantencellen voor een bepaalde stof permeabel zijn of niet.

Met deze methode bepaalde Overton de permeabiliteit der plantencellen voor de meest verschillende verbindingen. Het bleek hem toen, dat de verbindingen, die gemakkelijk in de cellen kunnen indringen, alle één eigenschap gemeen hebben, nl. het vermogen lipoïde stoffen op te lossen. Indien een stof geen lipolytische eigenschappen bezat, kon zij volgens Overton niet in de cellen indringen. Aangezien men destijds inderdaad meestal aannam, dat de buitenste wand der

cellen uit lipoïden is opgebouwd, komt nu de permeabiliteit der cellen op dezelfde basis te staan als de physici hadden aangenomen ter verklaring der semipermeabiliteit voor de meest verschillende membranen: de membraan is slechts permeabel voor de verbindingen, welke in de membraan oplosbaar zijn.

Gelijk men bijna steeds ziet, had ook OVERTON voorgangers gehad. Bij zijn eerste studiën over de verdeeling van kleurstoffen in het lichaam, merkte EHRLICH [1]) reeds op, dat de kleurstoffen, die neurotroop zijn, tevens lipotroop zijn. Met andere woorden: kleurstoffen, die in het levende dier zenuw-vezels kleuren, kleuren ook vetweefsel: de oplosbaarheid der kleurstoffen in vet- en zenuw-weefsel moet dus gelijk zijn. Zoo schrijft QUINCKE, dat de cellen door een fijne olie-membraan omgeven zijn: stoffen, die daarin oplossen, kunnen in de cel binnendringen, andere niet. Blijkbaar hadden enkele onderzoekers dus reeds vroeger gedacht aan een verband tusschen permeabiliteit en lipolytische kracht.

OVERTON heeft dus niet zoozeer de hypothese opgesteld als wel de experimenten uitgevoerd, die de hypothese moesten steunen.

Men kan een lange reeks argumenten aanvoeren voor de theorie: permeabiliteit en lipolytisch vermogen gaan parallel. Bij eicellen, bij de cellen van hoogere en lagere planten, bij spieren, bij darmcellen, bij lagere organismen, overal is men erin geslaagd deze analogie te vinden.

[1]) Konstitution, Verteilung und Wirkung chemischer Körper. Leipzig 1893.

Als geliefd object voor deze onderzoekingen golden van den beginne af de roode bloedlichaampjes. Ook bij de onderzoekingen over de permeabiliteit van deze cellen, meende men een bevestiging van OVERTON's theorie te kunnen vinden.

Bekend zijn de onderzoekingen van GRIJNS [1]). Hij gebruikte ter herkenning van stoffen, welke wel of niet in de bloedlichaampjes kunnen indringen, de volgende hypothese. Indien een bepaalde verbinding niet in de bloedlichaampjes kan indringen, veroorzaakt zij geen haemolyse. Indien echter een isotonische oplossing van een bepaalde verbinding haemolyse veroorzaakt, is deze stof in de bloedlichaampjes binnengedrongen. Dit laatste is waar: er is immers bij een isotonische oplossing geen reden, waarom water in de erythrocyten zou indringen en zwelling en bersten zou veroorzaken. Dit zal dus komen, doordat de stof in de bloedcellen is binnengedrongen en zoo de cel heeft kunnen vernietigen.

Het omgekeerde is echter een niet-bewezen hypothese. Het zou best mogelijk kunnen zijn, dat een stof zoo indifferent was tegenover levende cellen, dat zij zelfs, indien zij in de bloedlichaampjes was overgegaan, geen haemolyse zou veroorzaken. En bovendien zouden zóó kleine hoeveelheden kunnen zijn binnengedrongen, dat deze nog niet in staat waren de vernietiging der erythrocyten te veroorzaken.

Mogen ook de resultaten van GRIJNS in groote trekken met die van OVERTON overeenkomen, het bewijs, dat werkelijk op deze wijze een scheiding gemaakt kan worden tusschen stoffen, die wel en stoffen,

[1]) GRIJNS. Pflüger's Archiv. Bd. 63. 1896.

die niet in de bloedlichaampjes kunnen indringen, is niet geleverd.

Op meer directe wijze heeft HEDIN [1]) de permeabiliteit der erythrocyten bewerkt. Wanneer men bij een zekere hoeveelheid serum een bepaalde quantiteit van een electrolyt voegt, wordt het vriespunt van het serum verlaagd. Voegt men tegelijk met het zout ook bloedlichaampjes toe, dan zal de vriespuntsdaling van het serum even groot zijn als in het eerste geval, indien niets van het zout in de bloedlichaampjes indringt. Waren de bloedlichaampjes wel permeabel, dan zou een deel van het zout uit het serum naar de bloedlichaampjes verhuizen en dus de vriespuntsdaling van het serum minder duidelijk zijn. Ook op deze wijze werd bevestigd de regel: slechts lipolytica kunnen in de cellen indringen.

Wanneer men werkelijk een verminderde vriespuntsdaling kan constateeren, is men inderdaad zeker, dat de onderzochte verbinding in de bloedlichaampjes is ingedrongen. In geval men echter vindt, dat de aanwezigheid van bloedlichaampjes geen invloed heeft op de vriespuntsdaling, dan is nog steeds mogelijk, dat een aantal moleculen van de toegevoegde stof wel in de bloedlichaampjes is ingedrongen, doch dat daarvoor een gelijk aantal gelijkwaardige moleculen in omgekeerde richting zich bewogen heeft. En over de permeabiliteit van ionen geeft deze methode in het geheel geen opheldering.

Toch was het reeds vroeger waarschijnlijk gemaakt, dat zouten uit het serum in de bloedlichaampjes kun-

[1]) Cit. volgens HAMBURGER.

nen indringen, terwijl een gelijk aantal andere, doch gelijkwaardige moleculen in omgekeerde richting gaat.

Reeds omstreeks 1890 hadden de verschillende publicaties van HAMBURGER [1]) dit waarschijnlijk gemaakt. Zijn redeneering steunde op de volgende proeven. Hij vermengde bloedlichaampjes met zoutoplossingen van verschillende concentraties, hyper- en hypotonische. Na eenigen tijd werden de zoutoplossingen weggenomen en de bloedlichaampjes vermengd met hypotonische NaCl-oplossingen. Deze bloedlichaampjes vertoonen nu haemolyse bij dezelfde verdunning als de bloedlichaampjes van het normale bloed.

De haemolyse onder invloed van hypotonische NaCl-oplossingen wordt veroorzaakt door het zwellen van de bloedlichaampjes. Dit zwellen is het gevolg van een waterverplaatsing, indien de inhoud van de bloedlichaampjes een hoogeren osmotischen druk bezit dan de omringende oplossing. Hoe hooger dus de osmotische druk van de bloedlichaampjes, hoe meer zwelling en hoe eerder haemolyse.

Indien dus bloedlichaampjes, die vermengd waren met hypertonische zoutoplossingen, moleculen uit die zoutoplossingen hadden opgenomen, dan zou de inhoud der bloedlichaampjes een hoogeren osmotischen druk hebben gekregen dan normaliter het geval was. Men zou dan verwachten, dat de haemolyse onder invloed van verdunde NaCl-oplossingen reeds bij een hoogere concentratie zou optreden dan dit bij de normale bloedlichaampjes het geval was. De haemolyse treedt echter op bij dezelfde NaCl-concentratie, dus mag men

[1]) HAMBURGER. Zeitschr. f. Biologie. 1889.

zeggen, dat de osmotische druk van de roode bloedlichaampjes, ook indien zij vermengd worden met hypertonische oplossingen, dezelfde blijft.

Tegelijk vond HAMBURGER echter door directe analyse van de omringende oplossing, dat het chloorgehalte sterk was toegenomen. Hoewel dus de osmotische druk van de bloedlichaampjes niet veranderd was, waren toch chloriden uit de bloedlichaampjes getreden. Dit kan dus alleen, indien andere zouten daarvoor in de plaats uit het serum in de bloedlichaampjes waren gedrongen.

Hierdoor was dus reeds bewezen, dat anorganische bestanddeelen zich wel degelijk door den wand der bloedlichaampjes konden bewegen. Deze permeabiliteit kon echter met de indirecte methode van HEDIN *niet aangetoond worden.*

Later heeft KOEPPE[1]) op grond van de volumenveranderingen, onder invloed van verschillend geconcentreerde zoutoplossingen, wederom erop gewezen, dat toch werkelijk een permeabiliteit voor anorganische bestanddeelen moet worden aangenomen.

Waar echter blijkt, dat in hyper- of hypotonische oplossingen de absolute osmotische druk van den inhoud van de roode bloedlichaampjes weinig of niet verandert, moet men aannemen, dat steeds een *uitwisseling* van deeltjes plaats vindt. Indien moleculen zich zouden verplaatsen, zou men zich niet begrijpen kunnen, waarom dit steeds een uitwisseling moest zijn. Met KOEPPE's hypothese, dat slechts ionen door den wand der erythrocyten passeeren kunnen, komt deze uitwisseling wel overeen. Een ion

[1]) KOEPPE. Pflüger's Archiv. Bd. 67. 1897.

is immers electrisch geladen. Gaat een negatief geladen ion uit het bloedlichaampje over in het serum, dan moet een negatief ion uit het serum in omgekeerde richting zich begeven. Gebeurde dit niet, dan zou een storing van het electrisch evenwicht ontstaan.

Zoo sluit dus de hypothese van KOEPPE, dat de wand der bloedlichaampjes uitsluitend voor ionen permeabel zou zijn, in, dat een verandering van den osmotischen druk alleen door waterverplaatsing kan optreden.

Het definitieve bewijs voor deze hypothese is in talrijke analyses door HAMBURGER gegeven.

Het is hier niet de plaats de kritiek te bespreken, welke op deze conclusies geleverd is. Speciaal de neo-vitalisten, zij, die een physisch-chemische verklaring der levensverschijnselen niet mogelijk achten, hebben getracht argumenten bijeen te brengen om op de onwaarschijnlijkheid dezer conclusie te wijzen. Over het resultaat van chemische analyses valt echter niet te twisten. Men mag nog zooveel indirecte argumenten aanvoeren tegen een bepaalde opvatting, — wanneer die opvatting gesteund wordt door directe analyses heeft men directe contra-analyses noodig. Een dergelijke afdoende bestrijding is echter niet gegeven.

d. *Een nieuw argument voor de permeabiliteit van de roode bloedlichaampjes voor anorganische stoffen, wordt gevonden in de verdeeling van het chloor van het bloed over bloedlichaampjes en serum.*

Een der krachtigste argumenten tegen de permeabiliteit van anorganische stoffen is steeds geweest de ongelijke verdeeling van verschillende stoffen in cellen

en omgevende weefselvloeistoffen. Bekend is bijvoorbeeld het feit, dat in de bloedlichaampjes overwegend Natrium en weinig Kalium aanwezig is, terwijl deze metalen in het serum juist in omgekeerde verhouding aanwezig zijn. Was nu de wand der bloedlichaampjes vrij doorgankelijk voor Na- en K-ionen, dan zou men deze verschillen niet kunnen begrijpen.

Daartegenover merken de voorstanders der permeabiliteit op, dat een deel van het Na en K aan eiwit gebonden is en dus niet voor osmose in aanmerking kan komen. Dit wordt van andere zijde weer bestreden.

Er is echter een anion in het bloed, waarvan men nu vrij zeker weet, dat dit uitsluitend in diffusibelen vorm aanwezig is, nl. het chloor. In de oudere onderzoekingen leest men meestal, dat evenals in het bloed K- en Na-albuminaat voorkomt, een deel van het chloor in niet-diffusibelen vorm, als albumine-chloriden dus, zou voorkomen. Gelijk gezegd zijn deze albuminium-chloriden door Bugarszky en Liebermann [1]) in vitro gemaakt en dus zou hun aanwezigheid in het serum niet onmogelijk zijn.

In hoofdstuk III is echter bewezen, dat al het chloor van het bloedserum in diffusibele verbindingen aanwezig is.

Hoe staat het nu met het chloorgehalte van bloedlichaampjes en serum?

Indien men zich stelt op het standpunt, dat de bloedlichaampjes uitsluitend doorganklijk zijn voor ionen en niet voor zouten, dan volgt daaruit onmiddellijk: er kan

[1]) l.c.

geen ion uit de roode bloedlichaampjes in het serum overgaan, indien niet tevens een gelijkwaardig ion uit het serum in de bloedlichaampjes dringt en omgekeerd.

Dit is de reden, dat vooruit niets van de partiaaldrukken van de verschillende ionen te voorspellen valt. Hierbij moet men in de eerste plaats in aanmerking nemen de overwegende rol, welke de chloriden bij de osmotische processen van de bloedlichaampjes moeten spelen. Immers, de osmotische druk van het serum komt overeen met die van een oplossing van 0.9 % NaCl. Als gemiddelde is in 1 Liter serum 3.6 gr. chloor i.e. ongeveer 6 gr. NaCl. te vinden. Indien dus het serum uitsluitend chloriden bevatte, dan zou, aangezien het chloor uitsluitend in diffusibelen vorm in het serum voorkomt, het serum reeds overeenkomen met een oplossing van 0.6 % NaCl. Alle andere zouten en eiwitten te samen hebben dus slechts een osmotischen druk van 0.3 % NaCl.

Denkt men zich dus, dat in het lichaam somtijds groote hoeveelheden vreemde zouten zouden kunnen circuleeren, dan zou dus dit zout de neiging hebben in de bloedlichaampjes in te dringen. Aangezien deze ionen niet binnen treden, indien geen andere ionen de bloedlichaampjes verlaten, zullen dus andere ionen in het serum overgaan. De chloriden zullen daarbij een overwegende rol spelen. Hierdoor zou dus het chloorgehalte van het serum ten opzichte van het chloorgehalte van de roode bloedlichaampjes vermeerderd zijn. Men zou dus, uitgaande van deze gezichtspunten niets kunnen voorspellen aangaande de partiaaldrukken van het chloor in het serum en in de bloedlichaampjes.

Aan den anderen kant kan men bedenken, met hoe

groote zorgvuldigheid de regulatie-inrichtingen van het lichaam, — d.z. de nieren en interstitieele weefselspleten, — werken. Herhaaldelijk is dit reeds aangetoond. Ten overvloede is dit nogmaals bevestigd door de vroeger beschreven proeven over zuurinjecties.

Houdt men deze regulatie in het oog, dan moet men wel aannemen, dat de variaties van de hoeveelheden der verschillende zouten in het bloed niet groot kunnen zijn, aangezien de nieren als het ware steeds op de loer liggen om abnorm groote hoeveelheden normale bestanddeelen of ook qualitatief abnorme stoffen uit het bloedserum te verwijderen.

Met deze laatste, meer aannemelijke redeneering, komen de feiten overeen.

Het blijkt nl., dat zoowel bij den mensch als bij den hond de verhouding van het chloorgehalte van de bloedlichaampjes tot het chloorgehalte van het serum constant is.

Dit bleek bij de volgende bepalingen:

1. *Hond.* 1 L. serum bevatte 3890 mgr. chloor.
1 „ bloed „ 2850 „ „

De bloedlichaampjes van 1 L. bloed bevatten 750 mgr. chloor. Stel in het bloed is x % serum.

$$x \times 3890 + 750 = 2850$$

$$x = \frac{2850 - 750}{3890} = 54\ \%.$$

In 1 L. bloed is dus 540 c.c.M. serum en 460 c.c.M. bloed lichaampjes.

460 c.c.M. bloedlichaampjes bevatten 750 mgr. Cl.

1 L. bloedlichaampjes bevat $\frac{100}{46} \times 750 = 1630$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1630}{3890} = 42\ \%.$$

2. *Hond.* 1 Liter serum bevat 4132 mgr. Cl.
1 „ bloed „ 3160 „ „

De bloedlichaampjes van 1 Liter bloed bevatten 626 mgr. Cl. Stel in het bloed is x % serum.

$$x \times 4132 + 626 = 3160$$

$$x = \frac{3160 - 626}{3132} = \frac{2534}{4132} = 61\ \%.$$

In 1 Liter bloed zijn dus 610 c.c.M. serum en 390 c.c.M. bloedlichaampjes.

390 c.c.M. bloedlichaampjes bevatten 626 mgr. Cl.

1 Liter bloedlichaampjes bevat $\frac{100}{39} \times 626 = 1600$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1600}{4132} = 40\ \%.$$

3. *Hond.* 1 Liter serum bevat 4200 mgr. Cl.
1 „ bloed „ 3190 „ „

De bloedlichaampjes van 1 Liter bloed bevatten 820 mgr. Cl. Stel in het bloed is x % serum.

$$4200 \times x + 820 = 3190$$

$$x = \frac{3190 - 820}{4206} = 56\tfrac{1}{2}\ \%.$$

1 Liter bloed bevat dus 435 c.c.M. bloedlichaampjes.

1 Liter bloedlichaampjes bevat dus $\frac{820 \times 1000}{435} = 1880$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1880}{4200} = 44\ \%.$$

4. *Hond.* 1 Liter serum bevat 4150 mgr. Cl.
1 „ bloed „ 3070 „ „

Met de haematokriet was gebleken, dat in het bloed 54 % serum en 46 % bloedlichaampjes waren. Stel het chloorgehalte van de bloedlichaampjes van 1 Liter bloed is x.

$$\frac{54}{100} \times 4150 + x = 3070.$$

$$x = 3070 - 2240 = 830.$$

460 c.c.M. bloedlichaampjes bevatten 830 mgr. Cl.

1 Liter bloedlichaampjes bevat $\frac{100}{46} \times 83 = 1805$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1805}{4150} = 43\tfrac{1}{2}\ \%.$$

5. *Hond.* 1 Liter serum bevat 4230 mgr. chloor.
1 „ bloed „ 3070 „ „

Het bloed bevat 54 % serum en 46 % bloedlichaampjes.
Stel het chloorgehalte van de bloedlichaampjes van 1 L. bloed is x.

$$^{54}/_{100} \times 4230 + x = 3070.$$

$$x = 3070 - 2280 = 790.$$

1 Liter bloedlichaampjes bevat $\frac{790}{46} \times 100 = 1730$ mgr. chloor.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1730}{4230} = 40^{1}/_{2}\ \%.$$

Voor den mensch bleek bij dergelijke bepalingen:

1. *Mensch.* 1 Liter serum bevat 3828 mgr. Cl.
1 „ bloed „ 2808 „ „
Bloedlichaampjes van 1 Liter bloed bevatten 606 mgr. Cl.
Stel in het bloed is x % serum.

$$x \times 3828 + 606 = 2808.$$

$$x = \frac{2202}{3828} = 57^{1}/_{2}\ \%.$$

In 1 L. bloed is dus 570 c.c.M. serum en 430 c.c.M. bloedlichaampjes.

1 L. bloedlichaampjes bevat dus $\frac{100}{43} \times 606 = 1425$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1425}{3828} = 37\ \%.$$

2. *Mensch.* 1 Liter serum bevat 3696 mgr. Cl.
1 „ bloed „ 2534 „ „
De bloedlichaampjes van 1 Liter bloed bevatten 607 mgr. Cl.
Stel in het bloed is x % serum.

$$x \times 3696 + 607 = 2534.$$

$$x = \frac{1927}{3696} = 52\ \%.$$

In 1 Liter bloed zijn dus 520 c.c.M. serum en 480 c.c.M. bloedlichaampjes.

1 Liter bloedlichaampjes bevat dus $607 \times \frac{100}{48} = 1310$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1310}{3696} = 35^{1}/_{2}\ \%.$$

3. *Mensch.* 1 Liter serum bevat 3620 mgr. Cl.
1 „ bloed „ 2610 „ „
De bloedlichaampjes van 1 Liter bloed bevatten 645 mgr. Chloor.
Stel in het bloed is x % serum.

$$x \times 3620 + 646 = 2610.$$

$$x = \frac{1965}{3620} = 54\ \%.$$

In 1 Liter bloed zijn dus 540 c.c.M. serum en 460 c.c.M. bloedlichaampjes.

1 Liter bloedlichaampjes bevat dus $\frac{100}{46} \times 645 = 1400$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1400}{3620} = 38^1/_2\ \%.$$

4. *Mensch.* 1 L. serum bevat 3840 mgr. chloor.
1 „ bloed „ 2840 „ „

Met de haematokriet was gevonden 57 % serum en 43 % bloedlichaampjes. Stel het chloorgehalte van de bloedlichaampjes van 1 Liter bloed = x.

$$\frac{57}{100} \times 3840 + x = 2840.$$

$$x = 2840 - 2190 = 650.$$

Dus 430 c.c.M. bloedlichaampjes bevatten 650 mgr. chloor.

1 Liter bloedlichaampjes bevat $\frac{100}{43} \times 650 = 1510$ mgr. chloor.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1510}{3840} = 39^1/_2\ \%.$$

5. *Mensch.* 1 Liter serum bevat 3760 mgr. chloor.
1 „ bloed „ 2750 „ „

Met de haematokriet was gevonden 54 % serum en 46 % bloedlichaampjes. Stel het chloorgehalte van de bloedlichaampjes van 1 Liter bloed = x.

$$\frac{54}{100} \times 3760 + x = 2750.$$

$$2030 + x = 2750.$$

$$x = 720.$$

460 c.c.M. bloedlichaampjes bevatten 720 mgr. chloor.

1 Liter bloedlichaampjes bevat $\frac{100}{46} \times 720 = 1560$ mgr. chloor.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1560}{3760} = 41\ \%.$$

6. *Mensch.* 1 Liter serum bevat 3440 mgr. chloor.
1 „ bloed „ 2560 „ „
56 % serum en 44 % bloedlichaampjes.

Chloorgehalte van de bloedlichaampjes van 1 Liter bloed is x.

$$\frac{56}{100} \times 3440 + x = 2560.$$

$$x = 2560 - 1930 = 630.$$

1 Liter bloedlichaampjes bevat $\frac{100}{44} \times 630 = 1430$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1430}{3440} = 41\frac{1}{2}\ \%.$$

7. *Mensch.* 1 Liter serum bevat 3600 mgr. chloor.
1 „ bloed „ 2720 „ „
$54\frac{1}{2}$ % serum en $45\frac{1}{2}$ % bloedlichaampjes.

Chloorgehalte van de bloedlichaampjes van 1 Liter bloed is x.

$$\frac{545}{1000} \times 3600 + x = 2720.$$

$$x = 2720 - 1960 = 760.$$

1 L. bloedlichaampjes bevat $\frac{1000}{455} \times 760 = 1670$ mgr. Cl.

$$\frac{\text{Cl-gehalte bloedlichaampjes}}{\text{Cl-gehalte serum}} = \frac{1670}{3600} = 46\frac{1}{2}\ \%.$$

Tabel No. 7, *aangevende de verhouding* $\frac{\text{chloorgehalte bloedlichaampjes}}{\text{chloorgehalte serum}}$ *bij mensch en hond.*

HOND	Het bloed bestond uit serum voor:	Chloorgehalte van 1 Liter serum:	Chloorgehalte van 1 Liter bloed-lichaampjes:	$\frac{\text{Chloorgehalte bloedlich.}}{\text{Chloorgehalte serum}}$:
1	54 %	3890 mgr.	1630 mgr.	42 %
2	61 %	4132 mgr.	1600 mgr.	39 %
3	$56\frac{1}{2}$ %	4200 mgr.	1880 mgr.	44 %
4	54 %	4150 mgr.	1805 mgr.	$43\frac{1}{2}$ %
5	54 %	4230 mgr.	1730 mgr.	$40\frac{1}{2}$ %

MENSCH	Het bloed bestond uit serum voor:	Chloorgehalte van 1 Liter serum:	Chloorgehalte van 1 Liter bloed-lichaampjes:	Chloorgehalte bloedlich. / Chloorgehalte serum
1	57½ %	3828 mgr.	1425 mgr.	37 %
2	52 %	3696 mgr.	1310 mgr.	35½%
3	54 %	3620 mgr.	1400 mgr.	38½%
4	57 %	3840 mgr.	1510 mgr.	39½%
5	54 %	3760 mgr.	1560 mgr.	41½%
6	56 %	3440 mgr.	1430 mgr.	41½%
7	54½ %	3600 mgr.	1670 mgr.	46½%

In het algemeen mag men dus zeggen, dat de verhouding van het chloorgehalte van bloedlichaampjes en serum varieert om de 40 %.

Men moet nu bedenken, dat het chloor van de roode bloedlichaampjes opgelost is in de intraglobulaire vloeistof. Immers volgens de meest gangbare voorstelling bestaan de bloedlichaampjes uit een geraamte van eiwit, het protoplasma. Tusschen de mazen van dit protoplasma-net is de intracellulaire vloeistof verdeeld. Terwijl dit protoplasma-geraamte natuurlijk geen osmotischen druk heeft, wordt de osmotische druk van de bloedlichaampjes uitsluitend beheerscht door de concentraties der verschillende electrolyten, die in de intraglobulaire vloeistof aanwezig zijn.

Brengt men nu de bloedlichaampjes in een hyper-

isotonische oplossing, dan zullen zij water afgeven om de intraglobulaire vloeistof te concentreeren en zoo hun osmotischen druk te verhoogen. In een hypo-isotonische oplossing zullen zij water opnemen om de concentratie van de zouten in de intraglobulaire vloeistof te verdunnen. De algemeene regel: er kan geen ion uit de bloedlichaampjes uittreden zonder dat een gelijkwaardig ion uit het serum in de bloedcellen binnendringt, maakt, dat de absolute hoeveelheid ionen van de intraglobulaire vloeistof vrijwel constant is en dus veranderingen van den osmotischen druk uitsluitend door waterverplaatsing tot stand kunnen komen.

Hamburger heeft de grootte van het protoplasma-geraamte van de roode bloedlichaampjes berekend door gebruik te maken van de zwelling, welke de bloedlichaampjes vertoonen, indien zij gemengd worden met hypotonische zoutoplossingen en de schrompeling, die optreedt na vermenging met hypertonische oplossingen.

Immers bij deze verkleining en vergrooting der bloedcellen kan het protoplasma-geraamte niet zwellen. Door een eenvoudige berekening volgt dan uit het volumen van een bekende hoeveelheid bloedlichaampjes in 2 oplossingen van verschillenden osmotischen druk, hoe groot het protoplasma-geraamte is. De rest van het volumen der roode bloedlichaampjes is dan intraglobulaire vloeistof.

Zoo vond Hamburger, dat bij het paard de intraglobulaire vloeistof 43—47 % van het volumen der roode bloedlichaampjes uitmaakte. Bij het konijn varieerde dit van 49—51.3 %.

Bij menschen kreeg ik op deze wijze resultaten, die niet zoo constant waren; de waarden varieerden hier tusschen 37 % en 46 %, dus dezelfde variatiebreedte als bestond voor de verhouding van het chloorgehalte van bloedlichaampjes en serum.

Dit wijst er dus op, dat de intraglobulaire vlocistof en het serum, wat het chloorgehalte betreft, ongeveer gelijk geconcentreerde vlocistoffen zijn. Dit komt dus overeen met het postulaat, dat, indien de bloedlichaampjes vrij permeabel zijn voor chloor-ionen en indien alle chloor-ionen in diffusibelen toestand aanwezig zijn, dat dan de partiaal-drukken van het chloor in de bloedlichaampjes en in het serum gelijk moeten zijn.

Hierbij moet men als voorwaarde voegen: indien niet al te groote osmotische wisselingen plaats vinden. Want waar de chloor-ionen zich zoo snel en gemakkelijk bewegen, zullen zij zeker dienen om uitgewisseld te worden tegen andere ionen. In het bloed kan dit niet veel invloed hebben, omdat de nieren en de interstitieele weefselspleten zoo goed de samenstelling van het bloed regelen, dat alle veranderingen in die samenstelling slechts geleidelijk tot stand kunnen komen. Bij de weefsels zou men zich kunnen voorstellen, dat uitwisseling met chloor-ionen juist een middel was, om andere ionen uit die cellen weg te voeren of aan de cellen toe te voeren.

Voor de andere kationen en anionen ligt de zaak niet zoo eenvoudig, aangezien men niet precies weet, welk gedeelte hiervan in diffusibelen of niet-diffusibelen vorm aanwezig is. Doch, gelijk gezegd, directe analyses hebben aangetoond, dat er een permeabiliteit ook voor de overige ionen aanwezig is.

e. *De lipoïd-theorie is in haar oorspronklijken vorm niet te handhaven.*

Nu krijgt — ook zonder nog te spreken van de enkele lipolytische stoffen, die niet in de cellen kunnen dringen — in elk geval de lipoïd-theorie een supplement. Er zijn immers stoffen, die geen lipolytische eigenschappen hebben — anorganische ionen — waarvoor de cellen permeabel zijn.

Het is wellicht beter voor deze permeabiliteit voor anorganische ionen alleen de directe analyses als bewijs te doen gelden. Op de indirecte argumenten is nl. zoo een scherpe kritiek uitgeoefend, dat zij als bewijs voor de permeabiliteit van cellen voor niet-lipolytische stoffen eigenlijk niet mogen gelden. De proeven van Loeb over de ontwikkeling van eieren van zee-egels in hypertonische zoutoplossingen zouden zeker te verklaren zijn door een dergelijke permeabiliteit aan te nemen. Het schijnt echter niet zeker, dat omgekeerd door deze proeven de permeabiliteit van ionen wordt bewezen. Het is noodig op deze proeven later nog even terug te komen.

Desondanks zijn echter de directe analyses bewijzend geweest.

Ten slotte is er nog een reden, waarom de zuivere lipoïd-theorie, zooals die door Overton geformuleerd is, niet houdbaar is. Niemand zal immers tegenspreken, dat dierlijke cellen permeabel zijn voor water. Hoe gedraagt zich water ten opzichte van de oplosbaarheid in lipoïde stoffen?

Van lipoïde stoffen, welke de bloedlichaampjes opbouwen, moet men lecithine als de belangrijkste beschouwen. Nu gedraagt juist lecithine zich anders ten

opzichte van water dan de echte vetten dit doen. Op het gewicht van dit feit is vooral door NATHANSON [1]) gewezen. Lecithine zwelt nl. sterk in water op en kan dus water gemaklijk oplossen. Wanneer echter lecithine eenmaal in water opgezwollen is, is het tevens oplosbaar in stoffen, die *geen* lipolytica zijn. Een membraan, die uit lecithine bestaat en oorspronkelijk dus alleen doorganklijk is voor lipolytica, krijgt door toevoeging van water een ander karakter: de membraan wordt dan tevens permeabel voor stoffen, die geen lipolytische eigenschappen hebben.

Bovendien bestaan de stromata der bloedlichaampjes niet uitsluitend uit lipoïden. Slechts een derde deel der stromata wordt gevormd door lipoïden, de rest wordt door eiwitachtige lichamen gevormd. Vandaar dan ook, dat haemolytica, die uitsluitend lipoïde stoffen oplossen, zooals saponine, nooit de bloedlichaampjes geheel doen verdwijnen. Steeds blijven de „Schatten", de geraamten over. Er zijn echter haemolytica, die behalve lipoïden ook eiwitten kunnen oplossen, bijv. de galzure zouten. Wanneer men een dergelijk haemolyticum bij bloedlichaampjes voegt, wordt alles opgelost en blijven geen „Schatten" over.

Er zijn dus voldoende argumenten om aan te nemen, dat de begrenzing der roode bloedlichaampjes niet uitsluitend uit lipoïde stoffen zal bestaan, doch voor een deel opgebouwd is uit eiwitten. Bovendien kunnen de lipoïden zelf, na toevoeging van water doorganklijk worden voor stoffen, die geen lipolytica zijn.

Om al deze redenen is de lipoïd-theorie

[1]) Cit. volgens HÖBER. Physik. Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig, W. ENGELMANN.

van OVERTON niet meer in zijn oorspronkelijken vorm vol te houden: er is dan ook geen enkele reden, waarom een permeabiliteit voor anorganische ionen a priori onmogelijk moet geacht worden.

f. *De oorspronkelijke verklaring voor de chloorverschuiving in het bloed onder invloed van H_2SO_4, wordt niet gesteund door de chloorverschuiving, welke in het bloed door Na_2SO_4 veroorzaakt wordt.*

Deze uitweiding moest voorafgaan voor men over permeabiliteit voor ionen in het algemeen en over de toepassing daarvan op de chloorverschuiving onder invloed van zuur in het bijzonder, kon spreken.

Het staat n.l. vast, dat, indien men zuur toevoegt aan bloed, de bloedlichaampjes zwellen en het serum chloor afgeeft aan de bloedlichaampjes.

De verklaring van deze chloorverschuiving is op blz. 120 medegedeeld. In het kort komt het neer op het volgende: de bloedlichaampjes bevatten meer niet-diffusibel alkali dan het serum. Onder invloed van H_2SO_4 bijvoorbeeld zal dus in de bloedlichaampjes meer Na_2SO_4 ontstaan dan in het serum. De osmotische druk in de bloedlichaampjes wordt daardoor grooter dan die van het serum. Dit heeft tengevolge een waterverplaatsing van het serum naar de bloedlichaampjes, dus de bloedcellen zwellen. Bovendien zal de partiaaldruk van de SO_4-ionen in de bloedlichaampjes grooter zijn dan die van de SO_4-ionen in het serum. SO_4-ionen zullen dus in het serum overgaan, doch aangezien geen ion uit de bloedlichaampjes in het

serum kan treden zonder dat een ander ion den omgekeerden weg volgt, moeten Cl-ionen uit het serum in de bloedlichaampjes gaan.

Deze verklaring komt dus uitsluitend neer op de veronderstelling, dat na toevoegen van H_2SO_4 meer SO_4-ionen in de bloedlichaampjes zouden zijn dan in het serum.

Het beste middel om deze verklaring te toetsen, zou zijn om werkelijk overmaat SO_4-ionen in de bloedlichaampjes te brengen. Dit is onmogelijk. Aangezien de semipermeabiliteit van den wand der bloedlichaampjes echter in beide richtingen dezelfde is, kan men ook de SO_4-ionen in het serum brengen. Dan moest men dus eigenlijk het omgekeerde verwachten van wat gebeurt bij het toevoegen van H_2SO_4, dus schrompeling van de bloedlichaampjes. Bovendien moest chloor uit de bloedlichaampjes in het serum treden.

Dit nu blijkt niet in alle opzichten uit te komen. Een experiment verliep als volgt:

Er werd gewerkt met gedefibrineerd koeienbloed.

Telkens werd 15 c.c.M. bloed gecentrifugeerd. Hiervan werd 1 c.c.M. serum afgepipetteerd en vervangen door:

1°. 1 c.c.M. 11.1 % Na_2SO_4-oplossing. Een dergelijke oplossing is 3 × hypertonisch.

Er waren $56\frac{1}{2}$ % serum en $43\frac{1}{2}$ % bloedlichaampjes.

Bij 4 c.c.M. serum werd 7.45 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren werden 3.49 c.c.M. Rhodaanammonium verbruikt.

1 c.c.M. Rhodaanammonium = 1.1 c.M³ $AgNO_3$.

4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$$7.45 - 1.1 \times 3.49 = 7.45 - 3.84 = 3.61 \text{ c.c.M. } AgNO_3.$$

2°. 1 c.c.M. 7.4 % Na_2SO_4 (2 × hypertonisch).

$55\frac{1}{2}$ % serum en $44\frac{1}{2}$ % bloedlich.

Bij 4 c.c.M. serum werden 7.13 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren werden 3.14 c.c.M. Rhodaanammonium verbruikt.

4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$7.13 - 1.1 \times 3.14 = 7.13 - 3.45 = 3.68$ *c.c.M.* $AgNO_3$.

3°. 1 c.c.M. 3.7 % Na_2SO_4 (isotonisch).

53% serum en 47 % bloedlichaampjes.

Bij 4 c.c.M. serum werden 7.09 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 3.10 c.M³ Rhodaanammonium noodig.

4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$7.09 - 1.1 \times 3.10 = 7.09 - 3.41 = 3.68$ *c.c.M.* $AgNO_3$.

4°. Bij 4 c.c.M. normaal serum werden 7.22 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.74 c.c.M. Rhodaanammonium noodig.

4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$7.22 - 1.1 \times 2.74 = 7.22 - 3.01 = 4.21$ *c.c.M.* $AgNO_3$.

Het normale bloed bevatte 52 % serum en 48 % bloedlichaampjes.

In de 15 c.c.M. bloed waren $\frac{52}{100} \times 15 = 7.80$ c.c.M. serum. Hiervan werd 1 c.c.M. weggenomen en vervangen door 1 c.c.M. chloorvrije oplossing. Indien geen chloorverschuiving optrad, zou de concentratie worden

$$\frac{6.8}{7.8} \times 4.21 = 3.67 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3 \text{ per 4 c.c.M. serum.}$$

Vergelijkt men deze waarde met de waarde, welke gevonden is in de gevallen, waar het serum vervangen is door een isotonische- of 2 × hypertonische Na_2SO_4-oplossing, dan ziet men een opvallende overeenstemming. In deze gevallen kwam dus geen chloorverschuiving tot stand!

Bedenkt men daarentegen, dat bij het verdunnen van het serum, chloor uit de bloedlichaampjes in het serum overtreedt, dan zou dus nog eigenlijk chloor uit het serum in de bloedlichaampjes zijn overgegaan.

In elk geval ziet men niets van het overgaan van het chloor uit de bloedlichaampjes in het serum, wat

men zou mogen verwachten, indien de zoo juist gegenoemde verklaring voor de chloorverplaatsing onder invloed van zuren juist was.

Hetzelfde blijkt, indien men paardenbloed en hondenbloed op dergelijke wijze onderzoekt.

Gedefibrineerd paardenbloed.

In het normale bloed was 62 % serum en 38 % bloedlichaampjes.

Bij 4 c.c.M. serum werden 7.02 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren werden 2.46 c.c.M. Rhodaanammonium verbruikt.

4 c.c.M. normaal serum komen dus overeen met

$$7.02 - 1.1 \times 2.46 = 7.02 - 2.71 = 4.31 \text{ c.c.M. } AgNO_3.$$

Van 15 c.c.M. bloed werd telkens 1 c.c.M. serum weggenomen en vervangen door:

1°. 1 c.c.M. 11.1 % Na_2SO_4 (3 × hypertonisch.)

65 % serum en 35 % bloedlichaampjes.

Bij 4 c.c.M. serum werden 5.00 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.09 c.c.M. Rhodaanammonium noodig.

4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$$5.00 - 1.1 \times 1.09 = 5.00 - 1.20 = 3.80 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3.$$

2°. 1 c.c.M. 7.4 % Na_2SO_4 (2 × hypertonisch.)

64 % serum en 36 % bloedlichaampjes.

Bij 4 c.c.M. serum werden 6.01 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.14 c.c.M. Rhodaanammonium noodig.

4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$$5.01 - 1.1 \times 1.14 = 5.01 - 1.25 = 3.76 \text{ c.c.M. } AgNO_3.$$

3°. 1 c.c.M. 3.7 % Na_2SO_4-oplossing (isotonisch.)

37½ % bloedlichaampjes en 62½ % serum.

Bij 4 c.c.M. serum werden 5.00 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.07 c.c.M. Rhodaanammonium noodig.

4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$$5.00 - 1.1 \times 1.07 = 5.00 - 1.18 = 3.82 \text{ c.c.M. } AgNO_3.$$

In 15 c.M^3 normaal bloed is $\frac{62}{100} \times 15 = 9.3$ c.M^3 serum.

Wordt 1 c.M³ serum weggenomen en vervangen door 1 c.M³ chloorvrije oplossing, dan zou, indien geen chloorverschuiving optrad, de concentratie worden

$$\frac{8.3}{9.3} \times 4.31 = 3.85 \text{ c.c.M. } AgNO_3 \text{ per 4 c.c. serum.}$$

Deze waarde is nog iets grooter dan die, welke in het experiment gevonden wordt. Indien dus hier een chloorverschuiving optreedt, zou het in de richting van het serum naar de bloedlichaampjes zijn, dus omgekeerd dan verwacht werd.

Ten slotte bij den hond.

Gedefibrineerd hondenbloed.

Het normale bloed bevatte 47 % serum en 53 % bloedlichaampjes.

Bij 5 c.c.M. serum werden 7.13 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 0.87 c.c.M. Rhodaanammonium noodig.

1 c.c.M. Rhodaanammonium = 0.97 c.c.M. $AgNO_3$.

5 c.c.M. serum komen overeen met

$$7.13 - 0.97 \times 0.87 = 7.13 - 0.84 = 6.29 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3.$$

3½ *c.c.M. serum* komen overeen met

$$\frac{35}{50} \times 629 = 4.40 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3.$$

Van 10 c.M³ bloed wordt telkens 0.6 c.M³ serum afgepipetteerd en vervangen door:

1°. 0.6 c.M³ H_2O.

54 % bloedlichaampjes en 46 % serum.

Bij 3½ c.M³ serum werden 5.03 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.10 c.M³ Rhodaan noodig.

3½ *c.c.M. serum* komen dus overeen met

$$5.03 - 0.97 \times 1.10 = 5.03 - 1.01 = 3.96 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3.$$

2°. 0.6 c.M³ 11.1 % Na_2SO_4 (3 × hypertonisch).

49 % bloedlichaampjes en 51 % serum.

Bij 3½ c.M³ serum werden 4.86 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.20 c.M³ Rhodaanammonium noodig.

3½ *c.M³ serum* komen dus overeen met

$$4.86 - 0.97 \times 1.20 = 4.86 - 1.16 = 3.70 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3.$$

3°. 0.6 c.M³ 7.4 % Na_2SO_4 (2 × hypertonisch).
50½ % bloedlichaampjes en 49½ % serum.
Bij 3½ c.c.M. serum werden 4.70 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.
Bij het terugtitreeren waren 0.99 c.M³ Rhodaanammonium noodig.
3½ c.M³ serum komen dus overeen met
$4.70 - 0.97 \times 0.99 = 4.70 - 0.96 = 3.74$ *c.M³* $AgNO_3$.

4°. 0.6 c.M³ 3.7 % Na_2SO_4 (isotonisch).
53 % bloedlichaampjes en 47 % serum.
Bij 3½ c.M³ serum werden 4.96 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.
Bij het terugtitreeren waren 1.15 c.M³ Rhodaanammonium noodig.
3½ *c.M³ serum* komen dus overeen met
$4.96 - 0.97 \times 1.15 = 4.96 - 1.11 = 3.85$ *c.M³* $AgNO_3$.

In 10 c.M³ normaal bloed is $\frac{47}{100} \times 10 = 4.7$ c.M³ serum. Wordt 0.6 c.M³ serum weggenomen en vervangen door een chloorvrije oplossing, dan zou, indien geen chloorverschuiving optrad, de concentratie worden $\frac{4.1}{4.7} \times 4.40 = 3.84$ c.M³ $AgNO_3$ per 3½ c.M³ serum. Deze waarde komt dus uitstekend overeen met de waarde, die gevonden wordt, indien men 0.6 c.M³ serum door een isotonische Na_2SO_4-oplossing vervangt. Bij toevoegen van een meer geconcentreerde oplossing gaat duidelijk chloor in de bloedlichaampjes.

Ter contrôle is hier nog eens het uittreden van chloor onder invloed van verdunning van het serum opgeteekend.

Vergelijkt men hiermede de waarden bij vervanging van het serum door Na_2SO_4, dan zou in alle gevallen chloor in de bloedlichaampjes gaan.

Gedefibrineerd paardenbloed.

Van 15 c.c. bloed werd telkens 1 c.c. serum weggenomen en vervangen door:

1°. 1 c.c. 11.1 % Na_2SO_4.
4 c.c. serum komen overeen met *3.82* c.c. $AgNO_3$.

2°. 1 c.c. 7.4 % Na_2SO_4.
4 c.c. serum komen overeen met *3.95* c.c. $AgNO_3$.

3°. 1 c.c. 3.7 % Na_2SO_4.
4 c.c. serum komen overeen met *3.96* c.c. $AgNO_3$.

4°. 4 c.c. normaal serum komen overeen met *4.44* c.c. $AgNO_3$.
In het normale bloed zijn 66 % serum en 34 % bloedlichaampjes.

In 15 c.M³ bloed zijn dus 9.9 c.M³ serum. Wordt hiervan 1 c.M³ weggenomen en vervangen door een chloorvrije oplossing, dan zou, indien geen chloorverschuiving optrad, het chloorgehalte van 4 c.M³ serum overeenkomen met:

$$\frac{9.9 - 1}{9.9} \times 4.44 = 3.99 \text{ c.c. } AgNO_3.$$

Indien dus hier een chloorverschuiving is opgetreden, is dit van serum naar bloedlichaampjes, d.w.z. omgekeerd als verwacht werd.

Gedefibrineerd hondenbloed.

Van 15 c.M³ bloed werd telkens 1 c.M³ serum weggenomen en vervangen door:

1°. 1 c.M³ 7.4 % Na_2SO_4.
4 c.c.M. serum komen overeen met *4.15* c.c. $AgNO_3$.

2°. 1 c.M³ 3.7 % Na_2SO_4.
4 c.M³ serum komen overeen met *4.18* c.c. $AgNO_3$.

3°. 4 c.M³ normaal serum komen overeen met *4.77* c.M³ $AgNO_3$.

Het bloed bevat 54 % serum en 46 % bloedlichaampjes. Vervangt men van 15 c.M³ bloed 1 c.M³ serum door chloorvrije oplossing, dan zou, indien geen chloorverschuiving optrad, het chloorgehalte van 4 c.M³ serum overeenkomen met

$$\frac{5.4 \times 15 - 1.0}{5.4 \times 15} \times 4.77 = \frac{71}{81} \times 4.77 = 4.18 \text{ c.c. } AgNO_3.$$

Ook hier dus hetzelfde resultaat als in de vorige proeven.

Het resultaat van de voorgaande 5 proeven is in de volgende tabel samengesteld.

Tabel No. 8, *aangevende, dat bij paard, koe en hond het vervangen van een deel van het bloedserum door iso- of hypertonische Na_2SO_4-oplossing niet tot een chloorverschuiving aanleiding geeft: het chloorgehalte van het serum komt overeen met dat, wat door de verdunning van het serum met een chloorvrije oplossing zou ontstaan, indien geen chloorverschuiving optrad.*

	Van 15 c.c. bloed wordt 1 c.c. serum vervangen door 1 c.c. 11.1 % Na_2SO_4-oplossing. 4 c.c. serum komen overeen met :	Van 15 c.c. bloed wordt 1 c.c. serum vervangen door 1 c.c. 7.4 % Na_2SO_4-oplossing. 4 c.c. serum komen overeen met :	Van 15 c.c. bloed wordt 1 c.c. serum vervangen door 1 c.c. 3.7 % Na_2SO_4-oplossing (isotonisch). 4 c.c. serum komen overeen met :	Indien geen chloorverschuiving optrad, zou door 't vervangen van 1 c.c. serum door 1 c.c. chloorvrije oplossing het chloorgehalte van 4 c.c. serum overeenkomen met :
Koe.	3.61 c.c. $AgNO_3$	3.68 c.c. $AgNO_3$	3.68 c.c. $AgNO_3$	3.67 c.c. $AgNO_3$
Paard.	3.80 c.c. $AgNO_3$	3.76 c.c. $AgNO_3$	3.82 c.c. $AgNO_3$	3.85 c.c. $AgNO_3$
Hond.	3.70 c.c. $AgNO_3$	3.74 c.c. $AgNO_3$	3.85 c.c. $AgNO_3$	3.84 c.c. $AgNO_3$
	$3^1/_2$ c.c. serum.			
Paard.	3.82 c.c. $AgNO_3$	3.95 c.c. $AgNO_3$	3.96 c.c. $AgNO_3$	3.99 c.c. $AgNO_3$
Hond.	—	4.15 c.c. $AgNO_3$	4.18 c.c. $AgNO_3$	4.18 c.c. $AgNO_3$

Samenvatting. Het feit, dat bij toevoegen van zuur aan het bloed, water en chloor uit het serum in de bloedlichaampjes overgaan, is verklaard door aan te nemen, dat onder invloed van dit zuur, i.c. H_2SO_4, een grooter aantal SO_4-ionen in de bloedlichaampjes zou ontstaan dan er buiten.

Was dit het geval, dan zou men mogen verwachten dat, indien men overmaat SO_4-ionen in het serum bracht, het omgekeerde zou geschieden. Dit is niet het geval. Wel vindt men schrompeling, doch het chloor verschuift niet. Pas bij hoogere Na_2SO_4 concentraties

vindt men veranderingen van het chloorgehalte, doch omgekeerd dan verwacht werd: ook dan gaat het chloor in de bloedlichaampjes.

g. *Ook de chloorverschuivingen, welke ontstaan, indien tegelijk H_2SO_4 en Na_2SO_4 worden toegevoegd, zijn niet volgens de oude theorie te verklaren.*

Tegen de vroeger genoemde verklaring (zie blz. 121) zijn nog meer argumenten aan te voeren.

Indien werkelijk de chloorverschuiving, onder invloed van H_2SO_4, uitsluitend berustte op de overmaat SO_4-ionen, die in de bloedlichaampjes ontstaat, dan zou men het volgende moeten verwachten. Wanneer men met het zuur, i.c. H_2SO_4, tegelijk Na_2SO_4 toevoegde, dan zou het verschil in concentratie tusschen de SO_4-ionen van serum en bloedlichaampjes kleiner moeten zijn dan wanneer uitsluitend H_2SO_4 toegevoegd werd: de chloorverplaatsing zou dus minder sterk moeten zijn.

Daarom werden de volgende proeven genomen met gedefibrineerd paardenbloed.

Van 15 c.c.M. bloed werd telkens 1 c.M³ serum weggenomen en vervangen door:

1°. 1 c.M³ $^1/_{10}$ normaal H_2SO_4.

42½ % bloedlichaampjes en 57½ % serum.

Bij 4 c.c.M. serum werden 5.02 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.11 c.M³ Rhodaan noodig.

1 c.M³ Rhodaanammonium = 1.1 c.M³ $AgNO_3$.

4 c.M³ serum komen dus overeen met

$5.02 - 1.1 \times 1.11 = 5.02 - 1.22 = 3.80$ *c.M³* $AgNO_3$.

2°. 1 c.M³ 11.1 % Na_2SO_4 (3 × hypertonisch).

35 % bloedlichaampjes en 65 % serum.

Bij 4 c.c.M. serum werden 5.00 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.09 c.M³ Rhodaanammonium noodig.

4 c.M³ serum komen dus overeen met

$5.00 - 1.1 \times 1.09 = 5.00 - 1.20 = 3.80$ *c.M³* $AgNO_3$.

3°. 1 c.M³ van een oplossing van $^1/_{10}$ norm. H_2SO_4, waarbij tegelijk 11.1 % Na_2SO_4 gevoegd was.

$36^1/_2$ % bloedlichaampjes en $63^1/_2$ % serum.

Bij 4 c.M³ serum werden 4.98 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 1.50 c.M³ Rhodaan noodig.

4 c.M³ serum komen dus overeen met

$4.98 - 1.1 \times 1.50 = 4.98 - 1.65 = 3.33$ *c.M³* $AgNO_3$.

Derhalve: in plaats, dat het tegelijk toevoegen van Na_2SO_4 de chloorverschuiving onder invloed van H_2SO_4 vermindert, ziet men juist het omgekeerde gebeuren.

Iets dergelijks ziet men in een soortgelijke proef met gedefibrineerd koeienbloed.

Van 15 c.M³ bloed werd telkens 1 c.c.M. serum weggenomen en vervangen door:

1°. 1 c.M³ $^1/_{10}$ norm. H_2SO_4.

$48^1/_2$ % serum en $51^1/_2$ % bloedlichaampjes.

Bij 4 c.M³ serum werden 7.10 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 3.29 c.c.M. Rhodaan noodig.

4 c.M³ serum komen dus overeen met

$7.10 - 1.1 \times 3.29 = 7.10 - 3.62 = 3.48$ *c.M³* $AgNO_3$.

2°. 1 c.M³ $^1/_{20}$ normaal H_2SO_4.

$49^1/_2$ % bloedlichaampjes en $50^1/_2$ % serum.

Bij 4 c.M³ serum werden 7.09 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 3.20 c.M³ Rhodaan noodig.

4 c.M³ serum komen dus overeen met

$7.09 - 1.1 \times 3.2 = 7.09 - 3.52 = 3.57$ *c.M³* $AgNO_3$.

3°. 1 c.M³ 11.1 % Na_2SO_4 (3 × hypertonisch).

$43^1/_2$ % bloedlichaampjes en $56^1/_2$ % serum.

Bij 4 c.M³ serum werden 7.45 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 3.49 c.M³ Rhodaan noodig.

4 c.M³ serum komen dus overeen met

$7.45 - 1.1 \times 3.49 = 7.45 - 3.84 = 3.61$ *c.M³* $AgNO_3$.

4°. 1 c.M³ van een $^1/_{10}$ norm. H_2SO_4-oplossing, die tegelijk 11.1 % Na_2SO_4 bevatte.

45 % bloedlichaampjes en 55 % serum.

Bij 4 c.M³ serum werden 7.50 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 3.90 c.M³ Rhodaanammonium noodig.
4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$$7.50 - 1.1 \times 3.90 = 7.50 - 4.29 = 3.21 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3.$$

5°. 1 c.M³ van een $^1/_{20}$ normaal H_2SO_4-oplossing, die tegelijk 11.1 % Na_2SO_4 bevatte.

44 % bloedlichaampjes en 56 % serum.

Bij 4 c.M³ serum werden 7.05 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.
Bij het terugtitreeren waren 3.35 c.c. Rhodaanammonium noodig.
4 c.c.M. serum komen dus overeen met

$$7.05 - 1.1 \times 3.35 = 7.05 - 3.69 = 3.36 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3.$$

6°. 1 c.c.M. H_2O.

49 % bloedlichaampjes en 51 % serum.

Ook hier geldt hetzelfde als bij het vorige experiment. In plaats, dat een vermindering van de chloorverschuiving tot stand komt, indien men tegelijk met het H_2SO_4 Na_2SO_4 toevoegt, ziet men een sterke vermeerdering.

Voor al deze proeven geldt dus de volgende redeneering.

Indien men alleen Na_2SO_4 toevoegt, zal de overmaat SO_4-ionen *buiten* de bloedlichaampjes een zekeren invloed op de chloorverschuiving uitoefenen. Voegt men echter H_2SO_4 toe, dan zou volgens de beschreven verklaring meer SO_4 *in* de bloedlichaampjes ontstaan. Hieruit volgt, dat, indien men het zuur en het zout te samen toevoegde, men minder chloorverschuiving verwachten moest dan wanneer men alleen Na_2SO_4 toevoegt.

Terwijl nu gewoonlijk de toegevoegde Na_2SO_4 op zich zelf *geen* chloorverschuiving teweeg brengt, gaat er plotseling zeer veel chloor in de bloedlichaampjes, wanneer tegelijk met het zout het zuur wordt toegegevoegd. In plaats dat de chloorverschuiving kleiner wordt, wordt zij veel sterker.

Hiervoor spreken nog de volgende 2 proeven.

Gedefibrineerd hondenbloed.

Van 15 c.M³ bloed werd telkens 1 c.M³ serum vervangen door:

1°. 1 c.M³ 7.4 % Na_2SO_4.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.15* c.M³ $AgNO_3$.

2°. 1 c.M³ van een $^1/_{20}$ n. H_2SO_4-oplossing, die tegelijk 7.4 % Na_2SO_4 bevat.

4 c.M³ serum komen overeen met *3.96* c.M³ $AgNO_3$.

3°. 1 c.M³ $^1/_{20}$ n. H_2SO_4. 4 c.M³ serum komen overeen met *4.23* c.M³ $AgNO_3$.

In plaats dat de verschuiving minder wordt, indien men tegelijk met het zout het zuur toevoegt, wordt zij veel sterker.

Hetzelfde geldt bij de volgende proef:

Gedefibrineerd paardenbloed.

Van 15 c.M³ bloed werd telkens 1 c.M³ serum vervangen door:

1°. 1 c.M³ 7.4 % Na_2SO_4.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.28* c.M³ $AgNO_3$.

2°. 1 c.M³ van een $^1/_{20}$ normaal H_2SO_4-oplossing, die tegelijk 7.4 % Na_2SO_4 bevat.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.15* c.M³ $AgNO_3$.

Deze proeven wijzen dus erop, dat de verschillen tusschen den partiaaldruk van de SO_4-ionen in de intraglobulaire vloeistof en in het serum, op zichzelf geen chloorverplaatsing teweeg brengen.

Voegt men tegelijk het zuur toe, dan komt onder dezelfde omstandigheden plotseling een sterke chloorverschuiving. De concentratie van het zuur is zoo klein, dat de hoeveelheid SO_4-ionen alleen geen invloed kan hebben. Door het toevoegen van het zuur worden dus de voorwaarden voor het doortreden der ionen veranderd. Zout alleen geeft geen chloorverschuiving, te samen met zuur komt een sterke chloorverschuiving.

Al deze conclusies gelden alleen voor paard, koe en hond.

Tabel No. 9, *aangevende, dat het gelijktijdig toevoegen van H_2SO_4 en Na_2SO_4, noch de chloorverschuiving onder invloed van het zuur, noch de chloorverschuiving onder invloed van het zout vermindert. Integendeel: terwijl, gelijk gezegd, het zout op zich zelf bijna geen chloorverschuiving veroorzaakt, wordt deze verschuiving direct duidelijk, wanneer tegelijk met het zout het zuur wordt toegevoegd.*

Van 15 c.M³ bloed wordt 1 c.M³ serum vervangen door:

	1 c.c. Na_2SO_4 11.1 %	1 c.c. Na_2SO_4 7.4 %	1 c.c. H_2SO_4 1/10 n.	1 c.c. H_2SO_4 1/20 n.	1 c.c. Na_2SO_4 11.1 % en 1/10 n. H_2SO_4	1 c.c. Na_2SO_4 11.1 % en 1/20 n. H_2SO_4	1 c.c. Na_2SO_4 7.4 % en 1/20 n. H_2SO_4	
Paard	3.80 c.M³ $AgNO_3$		3.80 c.M³ $AgNO_3$		3.33 c.M³ $AgNO_3$			komen overeen met het chloorgehalte van 4 c.c.M. serum.
Koe	3.61 c.M³ $AgNO_3$		3.48 c.M³ $AgNO_3$	3.57 c.M³ $AgNO_3$	3.21 c.M³ $AgNO_3$	3.36 c.M³ $AgNO_3$		
Hond		4.15 c.M³ $AgNO_3$		4.23 c.M³ $AgNO_3$			3.96 c.M³ $AgNO_3$	
Paard		4.28 c.M³ $AgNO_3$					4.15 c.M³ $AgNO_3$	

Ten slotte nog een proef, die met de vorige samenhangt.

Indien werkelijk de chloorverschuivingen, door H_2SO_4 in het leven geroepen, veroorzaakt waren door de overmaat SO_4-ionen, welke onder invloed van het zuur in de bloedlichaampjes ontstond, dan mocht men verwachten, dat, indien men tegelijk met het H_2SO_4 veel Na_2SO_4 toevoegde, de verschuiving minder zou zijn, dan wanneer men weinig Na_2SO_4 toevoegde. Het omgekeerde is waar.

Er werd gewerkt met gedefibrineerd hondenbloed.

Van 15 c.M³ bloed werd telkens 1 c.M³ serum weggenomen en vervangen door:

1°. 1 c.c.M. $^1/_{20}$ normaal H_2SO_4.

Bij 4 c.c.M. serum werden 6.05 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 2.11 c.M³ Rhodaan noodig.

1 c.M³ Rhodaanammonium = 0.86 c.M³ $AgNO_3$.

4. c.c.M. serum komen overeen met

$6.05 - 0.86 \times 2.11 = 6.05 - 1.82 = 4.23$ *c.M³* $AgNO_3$.

2°. 1 c.c.M. 7.4 % Na_2SO_4 (2 × hypertonisch.)

Bij 4 c.M³ serum werden 6.08 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 2.24 c.M³ Rhodaan noodig.

4 c.M³ serum komen overeen met

$6.08 - 0.86 \times 2.24 = 6.08 - 1.93 = 4.15$ *c.M³* $AgNO_3$.

3°. 1 c.M³ 3.7 % Na_2SO_4 (isotonisch.)

Bij 4 c.M³ serum werden 6.18 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren waren 2.32 c.M³ Rhodaan noodig.

4 c.M³ serum komen overeen met

$6.18 - 0.86 \times 2.32 = 6.18 - 2.00 = 4.18$ *c.M³* $AgNO_3$.

4°. 1 c.M³ van een $^1/_{20}$ norm. H_2SO_4-oplossing, die tegelijk 7.4 % Na_2SO_4 bevatte.

Bij 4 c.M³ serum werden 6.10 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren werden 2.48 c.M³ Rhodaanammonium verbruikt.

4 c.M³ serum komen overeen met

$6.10 - 0.86 \times 2.48 = 6.10 - 2.14 = 3.96$ *c.M³* $AgNO_3$.

5°. 1 c.M³ van een $^1/_{20}$ norm. H_2SO_4-oplossing, die tegelijk 3.7 % Na_2SO_4 bevatte.

Bij 4 c.M³ serum werden 6.22 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.

Bij het terugtitreeren werden 2.48 c.M³ Rhodaan verbruikt.

4 c.M³ serum komen dus overeen met

$6.32 - 0.86 \times 2.48 = 6.22 - 2.14 = 4.08$ *c.M³* $AgNO_3$.

Ook bij deze proef wordt het omgekeerde gevonden van wat op grond van de eerstgenoemde verklaring verwacht mocht worden.

h. *Door het toevoegen van zuur worden de regels, volgens welke de osmotische verschuivingen verloopen, gewijzigd. Er komt een veranderde permeabiliteit.*

Op grond van de genoemde experimenten kan men de chloorverschuiving onder invloed van zuren niet verklaren gelijk op blz. 121 vermeld is.

In het algemeen kan men zich dit verschijnsel moeilijk osmotisch voorstellen. Als voorbeeld kan vooral de laatst beschreven proef gelden.

Gelijk uit analyse 2 en 3 blijkt, maakt het niet veel verschil of men 1 c.M³ serum door een 7.4 %-ige Na_2SO_4-oplossing of door een 3.7 %-ige Na_2SO_4-oplossing vervangt.

Zoodra men echter tegelijk een $^1/_{20}$ norm. H_2SO_4-oplossing toevoegt, wordt de werking heel anders. Nu gaat onder invloed van 7.4 % Na_2SO_4 veel meer chloor uit het serum, dan onder invloed van 3.7 % Na_2SO_4. Het schijnt alsof nu andere regels gelden voor de uitwisseling van ionen, alsof de semipermeabiliteit van de roode bloedlichaampjes gewijzigd is onder invloed van het zuur.

Er volgt hier nog een dergelijke proef met paardenbloed.

Van 10 c.c.M. bloed werd telkens 0.6 c.M³ serum weggenomen en vervangen door:

1°. 0.6 c.M³ 7.4 % Na_2SO_4-oplossing.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.28* c.M³ $AgNO_3$.

2°. 0.6 c.M³ 3.7 % Na_2SO_4.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.30* c.M³ $AgNO_3$.

3°. 0.6 c.M³ van een $^1/_{20}$ normaal H_2SO_4-oplossing, die tegelijk 7.4 % Na_2SO_4 bevatte.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.15* c.M³ $AgNO_3$.

4°. 0.6 c.M³ van een $^1/_{20}$ normaal H_2SO_4-oplossing, die tegelijk 3.7 % Na_2SO_4 bevatte.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.27* c.M³ $AgNO_3$.

Ook hier dus geen verschil in chloorverschuiving, indien men serum vervangt door 3.7 % of 7.4 % Na_2SO_4-oplossing. Voegt men tegelijk $^1/_{20}$ normaal H_2SO_4 toe, dan is er een duidelijk verschil tusschen 3.7 % en 7.4 % Na_2SO_4.

Tabel No. 10, *aangevende, dat na het vervangen van een deel van het serum door 7.4 % Na_2SO_4 het chloorgehalte van het serum hetzelfde is als na het vervangen door 3.7 % Na_2SO_4. Voegt men echter tegelijk H_2SO_4 toe, dan is er duidelijk verschil tusschen de werking van 7.4 % Na_2SO_4 en 3.7 % Na_2SO_4.*

Van 15 c.M³ bloed wordt 1 c.M³ serum vervangen door:

	1 c.c. Na_2SO_4 7.4 %	1 c.c. Na_2SO_4 3.7 %	1 c.c. Na_2SO_4 7.4 % en $^1/_{20}$ n. H_2SO_4	1 c.c. Na_2SO_4 3.7 % en $^1/_{20}$ n. H_2SO_4	chloorgehalte van 4 c.c. serum.
Hond.	4.15 c.c. $AgNO_3$	4.18 c.c. $AgNO_3$	3.96 c.c. $AgNO_3$	4.08 c.c. $AgNO_3$	
Paard.	4.28 c.c. $AgNO_3$	4.30 c.c. $AgNO_3$	4.15 c.c. $AgNO_3$	4.27 c.c. $AgNO_3$	

Uit al deze proeven blijkt duidelijk, dat een zuiver osmotische verklaring voor deze chloorverschuivingen niet steekhoudend is. En vooral met het oog op de twee laatstvermelde proeven, *moet men aannemen, dat, wanneer bij het bloed zuur gevoegd is, de verschillende ionen gemakkelijker of minder gemakkelijk doorgaan dan in normalen toestand: met andere woorden, de semipermeabiliteit van de bloedlichaampjes wordt gewijzigd.*

1. *Door lipolytica wordt de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes niet gewijzigd.*

Tot nog toe heeft men vastgehouden aan het begrip, dat de permeabiliteit van de roode bloedlichaampjes niet door uitwendige invloeden te veranderen is. Men stelde zich hierbij op het standpunt, dat de oppervlakte der roode bloedlichaampjes bestaat uit lipoïde stoffen. Door de bepaalde constitutie dezer membraan wordt de semipermeabiliteit, d.w.z. de permeabiliteit voor een zeker aantal verbindingen, de impermeabiliteit voor de rest — bepaald. In dit geval zou men mogen verwachten, dat toevoegen van lipoïden-oplossende stoffen een verandering der permeabiliteit zou ten gevolge hebben.

Experimenten, welke beoogen licht te brengen in deze zaak vindt men bij HAMBURGER. [1]) Nagegaan werd de haemolyse onder invloed van verdunde NaCl-oplossingen, met en zonder toevoeging van $CHCl_3$.

Gelijk bekend, berust juist deze haemolyse onder invloed van verdunde zoutoplossingen op de semipermeabiliteit der bloedlichaampjes. Immers, brengt men de bloedlichaampjes in een hypotonische NaCl-oplossing, dan moet het volgende geschieden.

Aangezien de bloedlichaampjes voor zouten impermeabel zijn, kan dus de osmotische druk van den inhoud der bloedlichaampjes niet verminderd worden, doordat zouten uittreden. De osmotische druk der bloedlichaampjes moet toch dalen, omdat de oplossing, waarin zij zich bevinden, hypotonisch is. Dit kan alleen

[1]) HAMBURGER. Untersuchungen über Phagozyten. Blz. 199. 1912. Verlag J. F. BERGMANN, Wiesbaden.

geschieden, indien water in de bloedlichaampjes treedt om hun inhoud te verdunnen. Hierdoor zwellen de bloedlichaampjes. Hoe minder geconcentreerd de zoutoplossing is, hoe meer water in de bloedcellen overgaat, hoe meer zij zwellen. Ten slotte bersten zij.

Gelijk reeds vroeger gezegd, zijn de bloedlichaampjes inderdaad impermeabel voor zouten, doch wel permeabel voor ionen. Aangezien het electrisch evenwicht niet kan gestoord worden, moet voor een ion, dat van het serum naar de bloedlichaampjes verhuist, een gelijkwaardig ion in omgekeerde richting gaan. De absolute hoeveelheid moleculen en ionen van den inhoud der bloedlichaampjes kan dus weinig of niet varieeren. De verandering van den osmotischen druk kan alleen veroorzaakt worden door waterverplaatsing.

Vandaar dus het zwellen en bersten der roode bloedlichaampjes in hypotonische zoutoplossingen. Inderdaad zou men dus mogen verwachten, dat, indien de structuur van de lipoïde membraan de semipermeabiliteit veroorzaakt, deze semipermeabiliteit veranderen zou onder invloed van lipoïden-oplossende stoffen. In dit geval zou men dus ook een veranderde haemolyse door toevoeging van chloroform verwachten kunnen.

Gelijk in het bovengenoemde handboek wordt medegedeeld, hebben noch chloroform, noch aether, noch alcohol invloed op de haemolyse door hypotonische zoutoplossingen. Dus is de permeabiliteit van normale bloedlichaampjes en van door chloroform beschadigde bloedlichaampjes dezelfde.

Op meer directe wijze bewijst de volgende proef, dat chloroform geen invloed op de permeabiliteit heeft.

Van gedefibrineerd paardenbloed werd telkens 15 c.c.M. genomen. Hiervan werd 1 c.c.M. serum afgepipetteerd en vervangen door:

1°. 1 c.c. H_2O. 36 % bloedlichaampjes en 64 % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werden 7.23 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.
Bij het terugtitreeren waren 2.16 c.M³ Rhodaanammonium noodig.
100 c.c.M. Rhodaan = 0.97 c.M³ $AgNO_3$.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$7.23 - 0.97 \times 2.16 = 7.23 - 2.10 = 5.13$ *c.M³* $AgNO_3$.

2°. 1 c.c.M. 7.4 % Na_2SO_4 (2 × hypertonisch.)
31½ % bloedlichaampjes en 68½ % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werden 7.03 c.c.M. $AgNO_3$ gevoegd.
Bij het terugtitreeren waren 2.17 c.M³ Rhodaan noodig.
5 c.c.M. serum komen overeen met
$7.03 - 0.97 \times 2.17 = 7.03 - 2.10 = 4.93$ *c.c.M.* $AgNO_3$.

3°. 1 c.c.M. 3.7 % Na_2SO_4 (isotonisch.)
33½ % bloedlichaampjes en 66½ % serum.
Bij 5 c.c.M. serum werden 6.66 c.M³ $AgNO_3$ gevoegd.
Bij het terugtitreeren waren 1.77 c.M³ Rhodaanammonium noodig.
5 c.c.M. serum komen dus overeen met
$6.66 - 0.97 \times 1.77 = 6.66 - 1.72 = 4.94$ *c.M³* $AgNO_3$.

Bij 65 c.M³ bloed wordt 1.2 ‰ i. e. 0.075 c.M³ chloroform gevoegd. Er komt duidelijke haemolyse.
Daarna wordt telkens weer serum vervangen door Na_2SO_4-oplossing.

Van 15 c.c.M. van dit chloroform bloed wordt telkens 1 c.c.M. serum afgepipetteerd en vervangen door:

1°. 1 c.c. H_2O.
35 % bloedlichaampjes en 65 % serum.
5 c.c.M. serum komen overeen met *5.12 c.c.M.* $AgNO_3$.

2°. 1 c.c. 7.4 % Na_2SO_4.
31½ % bloedlichaampjes en 68½ % serum.
5 c.c.M. serum komen overeen met *4.96 c.c.M.* $AgNO_3$.

3°. 1 c.c. 3.7 % Na_2SO_4.
34 % bloedlichaampjes en 66 % serum.
5 c.c.M. serum komen overeen met *4.96 c.c.M.* $AgNO_3$.

Derhalve: ook wanneer zooveel chloroform bij het bloed gevoegd wordt, dat reeds haemolyse ontstaat, ver-

loopen bij de overblijvende bloedlichaampjes de osmotische processen juist zoo, als normaliter geschiedde. Beschadiging der lipoïde membraan verandert dus niets aan de semipermeabiliteit.

Een dergelijk resultaat kreeg ik onder gelijke omstandigheden met hondenbloed.

Van 15 c.c.M. gedefibrineerd hondenbloed wordt telkens 1 c.c.M. serum weggenomen en vervangen door:

1°. 1 c.c.M. 7.4 % Na_2SO_4 (2 × hypertonisch.)
4 c.c.M. serum komen overeen met *4.29 c.c.M.* $AgNO_3$.

2°. 1 c.c.M. 3.7 % Na_2SO_4 (isotonisch).
4 c.c.M. serum komen overeen met *4.34 c.c.M.* $AgNO_3$.

Bij 75 c.c.M. bloed wordt 1 °/₀₀ i. e. 0.075 c.c.M. chloroform gevoegd. Duidelijke haemolyse.

Van 15 c.c.M. van dit chloroform-bloed wordt telkens 1 c.c.M. serum weggenomen en vervangen door:

1°. 1 c.c.M. 7.4 % Na_2SO_4 (2 × hypertonisch.)
4 c.c.M. serum komen overeen met *4.27 c.c.M.* $AgNO_3$.

2°. 1 c.c.M. 3.7 % Na_2SO_4 (isotonisch).
4 c.c.M. serum komen overeen met *4.37 c.c.M.* $AgNO_3$.

Ook hier brengt beschadiging door chloroform geen verandering van de permeabiliteit.

Ook deze proef bewijst, dat de waarneming, vermeld in de „Biologie der Phagozyten" over het onveranderde beloop der haemolyse onder invloed van hypotonische zoutoplossingen bij toevoegen van chloroform, juist verklaard is. *Ook bij directe analyse blijken de osmotische verhoudingen in normaal bloed en in chloroform-bloed gelijk te zijn.*

Tabel No. 11. *Er bestaat geen verschil in de permeabiliteit van normale en door chloroform beschadigde bloedlichaampjes.*

Van 15 c.c. bloed wordt telkens 1 c.c. serum vervangen door:

	1 c.c. H_2O		1 c.c. Na_2SO_4 7.4 %		1 c.c. Na_2SO_4 3.7 %	
	Normaal bloed	Chloroform bloed	Normaal bloed	Chloroform bloed	Normaal bloed	Chloroform bloed
Paard.	5.13 c.c. $AgNO_3$	1.2 °/oo $CHCl_3$ 5.12 c.c. $AgNO_3$	4.93 c.c. $AgNO_3$	1.2 °/oo $CHCl_3$ 4.96 c.c. $AgNO_3$	4.94 c.c. $AgNO_3$	1.2 °/oo $CHCl_3$ 4.96 c.c. $AgNO_3$
	per 5 c.c. serum.					
Hond.	—	—	4.29 c.c. $AgNO_3$	4.27 c.c. $AgNO_3$	4.34 c.c. $AgNO_3$	4.37 c.c. $AgNO_3$
	per 4 c.c. serum.					

j. *Reeds a priori is het waarschijnlijk, dat lipolytica geen, doch zuren wel een invloed op de permeabiliteit voor anorganische ionen kunnen uitoefenen.*

Uit hetgeen op blz. 142 gezegd is, volgt echter direct, dat het feit, dat een lipolyticum als chloroform geen invloed heeft op de permeabiliteit, niet als bewijs mag worden aangevoerd voor de stelling, dat dus de permeabiliteit onveranderlijk is. Uit het vroeger besprokene bleek immers, dat de permeabiliteit, waarover hier gesproken wordt, d.i. voor de anorganische ionen, niet afhankelijk is van de lipoïde stoffen, waaruit de bloedlichaampjes bestaan, doch waarschijnlijk van de niet-lipoïde, eiwitachtige bouwsteenen. En het is wel zeer onwaarschijnlijk, dat op deze stoffen chloroform een invloed zou kunnen uitoefenen.

Het behoeft dus geen verwondering te baren, dat

chloroform geen, doch zuren wel een verandering in de permeabiliteit zouden kunnen teweeg brengen.

Nu vindt men reeds vroeger sporadisch opgaven over den invloed, welken zuren op de permeabiliteit der cellen zouden kunnen uitoefenen.

Indien men bloedlichaampjes suspendeert in een isotonische oplossing, bijvoorbeeld van Na_2SO_4, dan gaat een zeer klein deel der SO_4-ionen in de roode bloedlichaampjes, terwijl CO_3- en Cl-ionen den omgekeerden weg nemen. Heeft men van te voren de bloedlichaampjes met CO_2 beladen, dan is deze uitwisseling veel sterker. Höber, die zich stelt op het standpunt, dat normaliter bloedlichaampjes niet voor anionen permeabel zijn, dacht, dat onder invloed van het CO_2 deze permeabiliteit zou ontstaan.

Hamburger heeft echter bewezen, dat dit geen verandering van de permeabiliteit is: de uitwisseling van ionen is alleen sterker, omdat meer ionen voor de uitwisseling disponibel zijn. Door het verzadigen met CO_2 ontstaat in de bloedlichaampjes overmaat Na_2CO_3. Er zijn dus na het verzadigen van de bloedlichaampjes met CO_2 veel meer CO_3-ionen, die tegen SO_4-ionen kunnen ingewisseld worden dan normaliter het geval is, en daarom *schijnt* het alsof de permeabiliteit grooter wordt. Het bewijs voor deze redeneering ligt in de verhoogde alkaliciteit van de omgevende oplossing. Immers wanneer SO_4-ionen in de bloedlichaampjes gaan en CO_3-ionen daarvoor in de plaats naar het serum gaan, ontstaat uit het neutrale Na_2SO_4 het alkalische Na_2CO_3. Inderdaad ziet men dan ook, dat de Na_2SO_4-oplossing, waarin de bloedlichaampjes gesuspendeerd zijn, na het doorvoeren van CO_2, alkalisch geworden is.

Er is echter een andere proef beschreven, die duidelijke analogieën vertoont met den hier besproken invloed van zuurtoevoeging aan bloed. WARBURG [1]) heeft namelijk nagegaan, welken invloed loog heeft op de stofwisseling van bevruchte eieren van zee-egels. Hij vond, dat, indien men in het zeewater, waarin de eieren zich bevonden, kleine hoeveelheden natronloog oploste, het zuurstof-verbruik van deze eieren zeer sterk toenam.

Om uit te maken, op welke wijze deze toevoeging van loog werkte, gebruikte hij een methode, die BETHE vroeger voor dergelijke proeven heeft aangegeven. De eieren van zee-egels kleuren zich nl. met het neutraal rood, oranje-rood. Door toevoeging van natronloog aan het zeewater verandert — ondanks de zoo veranderde stofwisseling — de kleur van de eieren niet. Dit is het bewijs, dat de natronloog, een niet-lipolytische stof, niet in de eieren indringt. Voegt men immers een base toe, die wel lipolytisch is, nl. ammoniak, dan slaat de kleur der eieren onmiddellijk om. Het feit, dat door toevoegen van natronloog de oorspronklijke kleur bewaard blijft, bewijst dus, dat geen OH-ionen in de eieren gedrongen zijn. De natronloog kan dus de stofwisseling dezer eieren veranderen zonder dat zij behoeft in te dringen. Door het toevoegen van natronloog wordt blijkbaar de membraan veranderd: deze verandering kan weer de stofwisseling beïnvloeden.

Men moet aannemen, dat door zuurtoevoeging bij bloed een soortgelijke verandering in de bloedlichaam-

[1]) WARBURG. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 66. 1910.

pjes ontstaat. Door de toestandsverandering van de buitenste lagen wordt de permeabiliteit gemodificeerd, zoodat de osmotische verschuivingen anders verloopen dan normaliter het geval is.

Een andere verklaring van de proeven, vermeld op blz. 114, schijnt niet mogelijk. [1])

[1]) In een artikel, gepubliceerd toen dit reeds geschreven was, komt LOEB [1]) voor fundulus-eieren tot analoge conclusies. Op de meest verschillende wijze toont hij aan, dat de permeabiliteit der fundulus-eieren te veranderen is en juist zuren hebben hierop invloed. Nader maakt hij waarschijnlijk, dat deze werking waarschijnlijk berust op een toestandsverandering van de eiwitten van het vlies, dat het ei omringt.

Men mag echter LOEB's conclusies niet direct op de cellen van hoogere organismen uitbreiden.

Eerstens zijn de eieren, waarmede LOEB werkte, omgeven door een echt gepraeformeerd vlies, waarvan de permeabiliteit afhankelijk is. Dierlijke cellen hebben een dergelijke afscheiding niet en de permeabiliteit van een dierlijke cel is afhankelijk van den toestand, waarin het protoplasma van die cel in zijn geheel verkeert.

Tweedens is de permeabiliteit van het normale civlies der fundulus-eieren voor water en zouten gelijk nul.

Ten slotte hebben ook lipoïd-oplossende stoffen een sterken invloed op de permeabiliteit van fundulus-eieren, terwijl zij dit niet hebben op de permeabiliteit der roode bloedcellen.

[1]) LOEB, Biochem. Zeitschr. Bd. 47. Heft II. 1912.

HOOFDSTUK VIII.

De chloorverschuiving, welke in menschenbloed door toevoegen van zouten veroorzaakt wordt, wijkt af van de chloorverschuiving, welke in het bloed van verschillende dieren onder dezelfde omstandigheden wordt waargenomen.

Indien ergens, dan zullen bij de stofwisseling der anorganische verbindingen osmotische processen een groote rol spelen. Het snelle indringen dezer gemakkelijk bewegelijke moleculen en ionen in de cellen en omgekeerd het afgeven dezer verbindingen aan het bloed, zal afhankelijk zijn van de permeabiliteit der cellen voor anorganische stoffen. Veranderingen der permeabiliteit zullen daarom op de stofwisseling der zouten een zeer gewichtigen invloed hebben.

Vrijwel het eenigste object, dat ons in staat stelt deze processen bij den mensch te volgen, is het bloed. De roode bloedlichaampjes zijn eigenlijk de eenigste levende cellen, die men van den mensch verkrijgen kan.

Men heeft steeds aangevoerd tegen het generaliseeren van resultaten, door experimenteeren met roode bloedlichaampjes verkregen, dat deze kernlooze cellen eigenlijk niet mochten gelden als maatstaf, hoe andere kernhoudende cellen met intensieve physiologische functies zich gedroegen. Aan den anderen kant moest men echter toegeven, dat voor de bestudeering van de levensprocessen, welke een physisch-chemische ver-

klaring gevonden hebben, deze roode bloedlichaampjes een uitnemend object vormen.

Er zijn nog steeds talrijke onderzoekers, die aannemen, dat de levensprocessen, die nog geen afdoende analogie hebben kunnen vinden in de meer exacte natuurwetenschappen, berusten op z.g. echt „physiologische" functies. Hiermede bedoelt men dan uitingen van het leven, die aan de gewone wetten der niet-levende natuur niet onderworpen zijn. Een andere opvatting is, dat men aanneemt, dat ook deze echt physiologische functies eenmaal zullen blijken te staan op denzelfden grondslag als waarop de minder gecompliceerde physische of chemische reacties berusten.

Tusschen de opvattingen uit den tijd der levenskracht en de tegenwoordige staan groote verschillen. Steeds meer functies der cellen blijken te berusten op processen gelijk men die ook in de mechanische wereld heeft leeren kennen. Zelfs de overtuiging, dat dit onderscheid met vroeger slechts quantitatief en niet qualitatief is, dat er steeds een grens zal blijven voor onze verklaringen en dat daarbuiten de niet-physische doch physiologische krachten de levensprocessen zullen regelen, kan aan den stand van de wetenschap niets afdoen. Want ook zij, die de laatstgenoemde overtuiging verdedigen, zullen toegeven, dat de grens, die men zich moet stellen, nog lang niet bereikt is. En daarom zullen ook zij moeten medewerken aan de kennis van het leven op physisch-chemischen grondslag.

Indien ergens, zullen juist bij de stofwisseling der anorganische zouten, physische processen een groote rol spelen. Juist hierbij zullen zoogenaamde physiologische functies, de celfuncties, die den indruk maken

van willekeurige handelingen, op den achtergrond treden. En daarom vormen bij de bestudeering van de stofwisseling der anorganische zouten de roode bloedlichaampjes een belangrijk middel tot onderzoek. Men kan zich toch moeilijk voorstellen, dat in deze kernlooze cellen belangrijke physiologische krachten aanwezig zijn, die opname en afgifte van bestanddeelen kunnen regelen.

Indien er opname of afgifte aan te toonen is, zal men die eerder op rekening van osmotische processen moeten stellen.

Zoo ook bij de stofwisseling der chloriden onder normale en abnormale condities, dus ook bij de chloorretentie. Men beschouwe hierbij de roode bloedlichaampjes als indicatoren voor de osmotische processen, welke zich in de cellen van het geheele lichaam afspelen. Behalve langs osmotischen weg zal natuurlijk ook nog op andere wijze het opnemen en afgeven van verbindingen plaats hebben. Men kan echter veilig aannemen, dat bij de anorganische stoffen, de osmotische weg de voornaamste zal zijn.

Vanuit dit gezichtspunt kan men de chloorretentie bij koortsige ziekten beschouwen. Het feit, dat zoo weinig chloriden worden uitgescheiden, vindt zijn oorzaak in de betrekkelijk kleine hoeveelheid chloor, welke onder deze pathologische omstandigheden in het bloed aanwezig is. Moge het chloorgehalte van het bloed en het bloedserum, wat de absolute hoeveelheid betreft, nog vrij groot te noemen zijn, het is meer en meer waarschijnlijk geworden, dat de nieren de chloriden pas uit het bloed wegnemen, indien het chloorgehalte van het serum boven een bepaalde drempelwaarde gestegen is. In het bloed van pneumonici

nadert het chloorgehalte deze drempelwaarde en daarom is de hoeveelheid chloor, welke in de urine aan te toonen is, tijdens deze en andere koortsige ziekten zoo klein.

Er moet een reden zijn, waarom het chloor in de weefsels wordt vastgehouden en dus niet in het bloed kan circuleeren. De verschillende hypothesen, welke opgesteld zijn om voor dit verschijnsel een verklaring te vinden, kunnen geen van alle bevredigen en missen voldoenden klinischen en experimenteelen steun.

Wanneer men twee patienten met een hooge febris continua ziet, die beide hetzelfde dieet hebben en beide onder dezelfde uitwendige omstandigheden verkeeren en men ziet, dat een der beide patienten al het chloor, dat het voedsel bevat, uitscheidt en de ander ongeveer alles retineert, dan ligt het voor de hand, in verband met het bovenstaande, aan te nemen, dat de stofwisseling der chloriden *in de weefsels* gestoord is. Men kan zich dan denken, dat een stoornis is opgetreden in de normale wisselwerking der ionen, waardoor — naar men zich voorstelt — de anorganische bestanddeelen in en uit de cellen kunnen treden.

Voorts moet men zich denken, dat een wisselwerking der ionen binnen en buiten de cellen, welke gehoorzaamt aan vaste regels, gebonden is aan een bepaalde structuur der cellen. Deze functioneele structuur behoeft anatomisch niet aantoonbaar te zijn. Zij wordt beheerscht door de chemische eigenschappen van de stoffen, waaruit het protoplasma is opgebouwd. Worden deze colloïde verbindingen een weinig veranderd, dan zijn direct de osmotische verhoudingen gewijzigd. En dan kan het gebeuren, dat, indien normaliter onder bepaalde

voorwaarden een zekere hoeveelheid chloor aan het bloed wordt afgegeven, dit onder de genoemde abnormale omstandigheden niet geschiedt. Dat het mogelijk is de normale permeabiliteit in vitro te veranderen, is in het vorige hoofdstuk aangetoond.

Om de waarheid dezer theoretische redeneering aan de werkelijkheid te toetsen, is het noodzakelijk te weten, hoe de osmotische processen onder normale omstandigheden verloopen. Voor het nagaan dezer zuiver osmotische verhoudingen zijn de roode bloedlichaampjes het aangewezen object: het opnemen en afgeven van stoffen zal bij deze kernlooze cellen wel uitsluitend langs physisch-chemischen weg geschieden.

In het vorige hoofdstuk is reeds herhaaldelijk nagegaan, wat het chloorgehalte van het serum wordt, indien men van 15 c.c.M. bloed 1 c.c.M. serum wegneemt en vervangt door 1 c.c.M. isotonische Na_2SO_4-oplossing. (Zie blz. 144—149 en Tabel No. 8).

Bij paardenbloed, koeienbloed en hondenbloed blijkt, dat, indien men van 15 c.M^3 bloed 1 c.M^3 serum door 1 c.M^3 Na_2SO_4 vervangt, geen chloorverschuiving optreedt. Het chloorgehalte van het serum, dat men nu vindt, komt overeen met het chloorgehalte, dat men berekenen kan door uitsluitend de verdunning van het serum door een chloorvrije vloeistof in aanmerking te nemen en eventueele osmotische verschuivingen te verwaarloozen.

Niet aldus bij menschenbloed.

Daarbij komt de, op de boven beschreven wijze berekende waarde, *niet* overeen met de gevonden waarde. Bij den normalen mensch vindt men steeds *meer* chloor in het serum, dan men volgens de verdunning mocht verwachten: onder invloed van het wegnemen van een

deel van het serum en toevoegen van isotonische Na_2SO_4-oplossing, gaat chloor uit de bloedlichaampjes over in het serum.

Iets dergelijks ziet men, wanneer men bij het bloed direct een zekere hoeveelheid Na_2SO_4 in substantie voegt. Bij den normalen mensch komt onder invloed van deze toevoeging steeds chloor uit de bloedlichaampjes, zoodat het chloorgehalte van het serum stijgt.

De volgende experimenten mogen dit aantoonen.

Evenals in alle vorige proeven werd het bloed verkregen door punctie van de V. cubiti. Het werd onder vrijen luchttoevoer door voorzichtig schudden met glasparels gedefibrineerd.

Een bepaalde hoeveelheid bloed werd 5 minuten gecentrifugeerd, i. c. 8 c.M^3. Hiervan werd $^1/_2$ c.M^3 serum weggenomen en vervangen door $^1/_2$ c.M^3 Na_2SO_4-oplossing. Dan werd voorzichtig omgeschud en serum en bloedlichaampjes weer volkomen gemengd. Alles bleef dan rustig 3 of 4 uur bij kamertemperatuur staan.

Daarna werd weer gecentrifugeerd, het serum afgepipetteerd en het chloorgehalte bepaald. Vóór dit laatste centrifugeeren werd in 0.04 c.c.M. bloed door middel eener haematokriet het volumen van bloedlichaampjes en serum bepaald.

Ook de chloorwaarde van het normale serum werd bepaald, nadat het bloed 3 of 4 uur gestaan had en eveneens tweemaal gecentrifugeerd was. Dit geschiedde, ten einde den invloed van eventueele spontane chloorverschuivingen te ontgaan. Men zou zich immers kunnen voorstellen, dat het afsterven van de erythrocyten dit zou kunnen veroorzaken.

Alhoewel herhaalde contrôle-bepalingen van het chloorgehalte van het serum direct na de venepunctie en na 4 uur staan, nooit verschil in chloorgehalte konden aantoonen, werd voorzichtigheidshalve steeds als boven vermeld te werk gegaan.

I. *v. d. B.* ♀. *Hysterie.*

1°. 4 c.c. normaal serum komen overeen met *4.31* c.c. $AgNO_3$. 1 c.c.M. $AgNO_3$ = 3.3 mgr. Cl.

Het serum bevatte dus per Liter

$$\frac{4.31}{4} \times 33 = 3560 \text{ mgr. Cl.}$$

Er zijn 46 % bloedlichaampjes en 54 % serum.

2°. Van 8 c.c.M. bloed werd ½ c.M³ serum vervangen door ½ c.c.M. 7.4 % Na_2SO_4. (Deze oplossing is ongeveer 2 × hypertonisch).

3½ c.c.M. van het serum komen dan overeen met *3.56 c.M³ $AgNO_3$* (per 4 c.c. serum 4.06 c.c. $AgNO_3$).

Er zijn 42 % bloedlichaampjes en 58 % serum.

3°. Van 8 c.c.M. bloed werd ½ c.M³ serum vervangen door ½ c.c.M. 3.7 % Na_2SO_4 (isotonisch).

3½ c.c.M. van het serum komen dan overeen met *3.55 c.M³ $AgNO_3$* (per 4 c.c. serum 4.05 c.c. $AgNO_3$).

Er zijn 45 % bloedlichaampjes en 55 % serum.

Bespreking.

In 8 c.M³ bloed is oorspronkelijk $\frac{56}{100} \times 8 = 4.48$ c.M³ serum.

Hiervan wordt 0.5 c.M³ vervangen door een chloorvrije vloeistof. Indien dus geen chloorverschuiving zou plaats vinden, zou het chloorgehalte van het serum dalen.

3½ c.M³ van het normale serum komen overeen met

$$^{35}/_{40} \times 4.31 = 3.78 \text{ c.M³ } AgNO_3.$$

Na de verdunning zouden zij eigenlijk overeenkomen met

$$\frac{4.48 - 0.5}{4.48} \times 3.78 = \frac{3.98}{4.48} \times 3.78 = 3.36 \text{ c.c. } AgNO_3.$$

(per 4 c.c. 3.84 c.c. $AgNO_3$).

Men vindt 3.56 c.M³ $AgNO_3$ per 3½ c.c.

Indien men dus van 8 c.c. bloed ½ c.M³ serum vervangt

door isotonische of 2 × hypertonische Na_2SO_4-oplossing, treedt chloor uit de bloedlichaampjes in het serum.

II. N. N. ♂. *Luxatio cubiti.*

1°. 3½ c.c.M. serum komen overeen met *3.88* c.c. $AgNO_3$ (per 4 c.c. 4.43 c.c. $AgNO_3$).

Het serum bevat dus per Liter

$$\frac{3.88}{35} \times 33 = 3660 \text{ mgr. Cl.}$$

In het normale bloed zijn 52½ dln. serum en 47½ dln. bloedlichaampjes.

2°. Van 10 c.c. bloed werd 0.6 c.c. serum vervangen door 0.6 c.c. isotonische Na_2SO_4-oplossing.

3½ c.c. serum komen nu overeen met *3.64* c.c. $AgNO_3$ (per 4 c.c. 4.16 c.c. $AgNO_3$).

Bespreking.

10 c.c.M³ bloed bevatten 5.25 c.M³ serum.

Na het vervangen van 0.6 c.M³ serum door 0.6 c.M³ chloorvrije oplossing, zou dus eigenlijk het chloorgehalte van 3½ c.M³ serum overeenkomen met

$$\frac{5.25 - 0.6}{5.25} \times 3.88 = \frac{4.65}{5.25} \times 3.88 = 3.44 \text{ c.c. } AgNO_3$$

Men vindt 3.64 c.c. $AgNO_3$.

Indien men dus van 10 c.M³ bloed 0.6 c.M³ serum vervangt door 0.6 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing, treedt chloor uit de bloedlichaampjes in het serum.

III. N. N. ♂. *Ulcus Ventriculi.*

1°. 4 c.c.M. serum komen overeen met *4.52* c.M³ $AgNO_3$.

Het serum bevat per Liter

$$\frac{4.52}{4} \times 33 = 3740 \text{ mgr. Cl.}$$

53 % serum en 47 % bloedlichaampjes.

2°. Van 10 c.c. bloed werd 0.6 c.c.M. serum vervangen door 0.6 c.c. isotonische Na_2SO_4-oplossing.

4 c.c.M. serum komen nu overeen met *4.13 c.M³ $AgNO_3$*.

10 c.M³ bloed bevatten 5.3 c.M³ serum.

Na het vervangen van 0.6 c.M³ serum door 0.6 c.M³ chloor-

vrije oplossing, zou dus eigenlijk het chloorgehalte van 4 c.M³ serum overeenkomen met

$$\frac{5.3 - 0.6}{5.3} \times 4.52 = \frac{47}{53} \times 452 = 4.01 \text{ c.M}^3 \text{ AgNO}_3.$$

Gevonden wordt *4.13* c.M³ $AgNO_3$.

Indien men dus van 10 c.M³ bloed 0.6 c.M³ serum vervangt door 0.6 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing, treedt chloor uit de bloedlichaampjes in het serum.

IV. M. ♀. *Caries van de wervelkolom (?).*

1°. 4 c.c. serum komen overeen met *4.33* c.M³ $AgNO_3$.
Het serum bevat dus per Liter

$$\frac{4.33}{4} \times 33 = 3600 \text{ mgr. Cl.}$$

57 % serum en 43 % bloedlichaampjes.

2°. Bij 10 c.c.M. bloed werden 25 mgr. Na_2SO_4 gevoegd.
Na 4 uur staan komen 4 c.c. serum overeen met *4.47 c.M*³ $AgNO_3$.

Door het toevoegen van 25 mgr. Na_2SO_4 aan 10 c.c. bloed komt dus bij 5.7 c.M³ serum nog 25 mgr. Na_2SO_4.

Met een 0.9 % NaCl-oplossing is een 3.72 % Na_2SO_4-oplossing isosmotisch. In plaats van 25 mgr. Na_2SO_4 had men dus, wat den osmotischen druk betreft, kunnen toevoegen

$$25 \times \frac{0.9}{3.72} = 25 \times 0.242 = 6.05 \text{ mgr. NaCl.}$$

De osmotische druk van de 5.7 c.M³ serum wordt dus

$$\frac{5.7 \times 9 + 6.05}{5.7} = \frac{51.3 + 6.05}{5.7} = \frac{57.35}{5.7} = 1.005 \text{ \% NaCl.}$$

Indien men dus door toevoeging van achloriden, den osmotischen druk van het serum verhoogt, gaat chloor uit de roode bloedlichaampjes in het serum.

V. D. ♂. *Lumbago.*

1°. 3½ c.c.M. normaal serum komen overeen met *4.23* c.M³ $AgNO_3$ (per 4 c.c. = 4.84 c.c. $AgNO_3$).

Het serum bevat per Liter

$$\frac{4.23}{35} \times 2.95 = 3560 \text{ mgr. chloor.}$$

2°. Bij 9 c.M³ bloed wordt 22½ mgr. Na_2SO_4 gevoegd.

3½ c.M³ serum komen overeen met *4.33* $AgNO_3$ (per 4 c.c. = 4.95 c.c. $AgNO_3$).

Verhoogt men dus door toevoegen van achloriden den osmotischen druk van het serum, dan gaat chloor uit de bloedlichaampjes in het serum.

VI. B ♀. *Sepsis* sinds 4 weken. Hooge koorts. Geen chloorretentie.

1°. 4 c.c. serum komen overeen met *4.24* c.M³ $AgNO_3$.

Het serum bevat per Liter $\frac{4.24}{4} \times 33 = 3500$ mgr. Cl.

68 % serum en 32 % bloedlichaampjes.

2°. Van 8 c.c. bloed werd ½ c.M³ serum afgepipetteerd en vervangen door ½ c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing.

4 c.M³ serum komen dus overeen met *4.05* c.M³ $AgNO_3$.

3°. Bij 10 c.M³ bloed worden 25 mgr. Na_2SO_4 gevoegd.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.44* c.M³ $AgNO_3$.

Dus ook bij deze patient met hooge koorts, sterke anaemie, doch zonder chloorretentie, veroorzaakt toevoegen van achloriden een chloorverschuiving van bloedlichaampjes naar serum.

Dit geschiedt ook door het vervangen van ½ c.M³ serum door isotonische Na_2SO_4-oplossing

In 8 c.M³ bloed is $8 \times 68 = 5.44$ c.M³ serum. Indien geen chloorverschuiving optrad, zou men vinden, dat 4 c.M³ serum overeenkwamen met

$$\frac{5.44 - 0.5}{5.44} \times 4.24 = \frac{494}{544} \times 4.24 = 3.85 \text{ c.M}^3 \text{ AgNO}_3.$$

Men vindt 4.05 c.M³ $AgNO_3$.

VII. H ♂. *T. B. C. Peritonitis.* Lichte Intermittens. Geen chloorretentie.

1°. 3.75 c.M³ serum komen overeen met *3.92* c.c. $AgNO_3$.

1 Liter serum bevat dus

$$\frac{3.92}{3.75} \times 33 = 3450 \text{ mgr. chloor.}$$

$50^1/_2$ % serum en $49^1/_2$ % bloedlichaampjes.

2°. Van 10 c.c.M. bloed werd 0.6 c.M³ serum vervangen door 0.6 c.M³ isoton. Na_2SO_4-oplossing.

3.75 c.M³ serum komen overeen met *3.56* c.c. $AgNO_3$ (per 4 c.c. = 3.79 c.c. $AgNO_3$).

Bespreking.

10 c.M³ bloed bevatten 5.05 c.M³ serum. Indien geen chloorverschuiving optrad, zou men verwachten, dat 3.75 c.M³ serum overeenkwamen met

$$\frac{5.05 - 0.6}{5.05} \times 3.92 = \frac{4.45}{5.05} \times 3.92 = 3.45 \text{ c.c. } AgNO_3.$$

(per 4 c.c. = 3.68 c.c. $AgNO_3$).

Men vindt 3.56 c.c. $AgNO_3$ per 3.75 c.M³ serum.

Door het vervangen van 0.6 c.M³ serum door 0.6 c.M³ chloorvrije oplossing, treedt dus chloor uit de bloedlichaampjes in het serum.

VIII. R ♂. *Pyopneumothorax.* Hooge continua. Geen chloorretentie.

1°. 4 c.c.M. serum komen overeen met *4.01* c.M³ $AgNO_3$.

$38^1/_2$ % bloedlichaampjes en $61^1/_2$ % serum.

2°. Van 10 c.M³ bloed werd 0.6 c.M³ serum weggenomen en vervangen door 0.6 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing.

4 c.c.M. serum komen overeen met *3.79* c.M³ $AgNO_3$.

3°. Bij 10 c.c.M. bloed werden 25 mgr. Na_2SO_4 gevoegd.

4 c.M³ serum komen overeen met *4.19* c.M³ $AgNO_3$.

Bespreking.

10 c.M³ bloed bevatten 6.15 c.M³ serum. Na het vervangen van 0.6 c.M³ serum door 0.6 c.M³ chloorvrije oplossing, zou zonder chloorverschuiving 4 c.M³ serum overeenkomen met

$$\frac{6.15 - 0.6}{6.15} \times 4.01 = \frac{5.55}{6.15} \times 4.01 = 3.62 \text{ c.M}^3 \text{ } AgNO_3.$$

Gevonden wordt 3.79 c.M³ $AgNO_3$.

Dus een duidelijke chloorverschuiving uit de bloedlichaampjes naar het serum.

Hetzelfde ziet men, indien men aan het bloed direct Na_2SO_4 toevoegt.

IX. Ch. ♂. *Paranephritisch Absces.* Hooge continua. Geen chloorretentie.

1°. 3½ c.M³ serum komen overeen met *3.86* c.M³ $AgNO_3$.

53½ % serum en 46½ % bloedlichaampjes.

2°. Van 8 c.M³ bloed wordt 0.5 c.M³ serum vervangen door 0.5 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing.

3½ c.M³ serum komen overeen met *3.62* c.M³ $AgNO_3$ (per 4 c.c. serum = 4.14 c.c. $AgNO_3$).

Bespreking.

In 8 c.M³ bloed zijn $8 \times \frac{535}{1000} = 4.28$ c.M³ serum.

Indien dus geen chloorverschuiving optrad, mocht men verwachten, dat het serum sub 2 overeenkwam met

$$\frac{4.28 - 0.5}{4.28} \times 3.86 = \frac{3.78}{4.28} \times 3.86 = 3.42 \text{ c.M}^3 \text{ AgNO}_3$$

(per 4 c.c. serum = 3.91 c.c. $AgNO_3$).

Er wordt gevonden 3.62 c.M³ $AgNO_3$ per 3½ c.M³.

Ook hier chloorverschuiving uit de bloedlichaampjes naar het serum onder invloed van het vervangen van serum door een chloorvrije oplossing.

X. Jan H. ♂. *Typhoïd.* Hooge continua. Geen chloorretentie.

1°. 4 c.c. normaal serum komen overeen met *4.24* c.c. $AgNO_3$.

Het serum bevat per Liter

$$\frac{4.24}{4} \times 33 = 3500 \text{ mgr. chloor.}$$

57½ % serum en 42½ % bloedlichaampjes.

2°. Van 9 c.c.M. bloed wordt 0.55 c.M³ serum weggenomen en vervangen door 0.55 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing.

4 c.c. serum komen overeen met *3.93* c.c. $AgNO_3$.

Bespreking.

In 9 c.M³ bloed zijn 9 × 5.75 = 5.175 c.c.M. serum.

Indien geen chloorverschuiving optrad, zou men verwachten, dat 4 c.c.M. serum sub 2 overeenkwamen met

$$4.24 \times \frac{5.175 - 0.55}{5.175} = \frac{4.625}{5.175} \times 4.24 = 3.78 \text{ c.M}^3 \text{ AgNO}_3.$$

Er wordt gevonden 3.93 c.c. $AgNO_3$, dus een duidelijke chloorverschuiving uit de bloedlichaampjes naar het serum.

XI. D. ♂. *Nephritis.* Geen chloorretentie.

1°. 4 c.M³ serum komen overeen met *6.26* c.M³ $AgNO_3$.

Het serum bevat per Liter

$$\frac{4.24}{4} \times 33 = 3500 \text{ mgr. Cl.}$$

54 % serum en 46 % bloedlichaampjes.

2°. Van 10 c.c.M. bloed werd 0.6 c.M³ serum weggenomen en vervangen door 0.6 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing.

4 c.M³ serum komen overeen met *3.91* c.M³ $AgNO_3$.

Bespreking.

In 10 c.M³ bloed zijn 5.4 c.M³ serum.

Indien geen chloorverschuiving optrad, zou men verwachten, dat 4 c.c.M. serum sub 2 overeenkwamen met

$$\frac{5.4 - 0.6}{5.4} \times 4.24 = \frac{48}{54} \times 4.24 = 3.77 \text{ c.M}^3 \text{ AgNO}_3.$$

Er wordt gevonden 3.91 c.M³ $AgNO_3$.

Dus een duidelijke chloorverschuiving in dezelfde richting als bij de voorgaande gevallen.

Tabel No. 12, *aangevende de chloorverschuiving, welke in menschenbloed door toevoeging van natriumsulfaat veroorzaakt wordt.*

	Van 10 c.M³ bloed wordt 0.6 c.M³ serum vervangen door 0.6 c.M³ 3.7 % Na_2SO_4. Cl-gehalte van 4 c.c. serum is:	Trad geen chloorverschuiving op, dan zou het Cl-gehalte van 4 c.c. serum gelijk worden aan:	Cl-gehalte van 4 c.c. normaal serum is:	Nadat 25 mgr. Na_2SO_4 bij 10 c.M³ bloed gevoegd zijn, is het Cl-gehalte van 4 c.M³ serum:
Hysterie	4.05 c.c. $AgNO_3$	3.84 c.c. $AgNO_3$	—	—
Luxatie	4.16 „ „	3.93 „ „	—	—
Ulcus Ventric.	4.13 „ „	4.01 „ „	—	—
Caries (?)	—	—	4.33 c.c. $AgNO_3$	4.47 c.c. $AgNO_3$
Lumbago	—	—	4.84 c.c. $AgNO_3$	4.95 c.c. $AgNO_3$
Nephritis (geen chloorretentie)	3.91 „ „	3.77 „ „	—	—
Sepsis	4.05 „ „	3.85 „ „	4.24 „ „	4.44 „ „
T.B.C. Peritonitis	3.79 „ „	3.68 „ „	—	—
Pyopneumothorax	3.79 „ „	3.62 „ „	4.01 „ „	4.19 „ „
Paranephritis	4.14 „ „	3.91 „ „	—	—
Typhoïd	3.93 „ „	3.78 „ „	—	—

De laatste 5 patienten hadden koorts.
Alle patienten hadden een normale chloorstofwisseling.

Uit deze proeven blijkt, dat, indien men achloriden bij menschenbloed voegt, steeds een typische chloorverschuiving optreedt uit de bloedlichaampjes naar het serum. Deze chloorverschuiving ziet men, zoowel wanneer men de achloriden direct in het serum oplost, als wanneer men een deel van het serum wegneemt en vervangt door een oplossing van achloriden.

Men moet dus aannemen, dat deze chloorverschuiving steeds tot stand komt, onder welke abnorme omstandigheden de mensch zich ook bevindt. Immers onder de 11 medegedeelde gevallen zijn menschen met chloorrijke en chloorarme voeding, met koorts en zonder koorts en met de meest uiteenloopende ziekten. Zij hebben alle echter één ding gemeenschappelijk, nl. een normale chloorstofwisseling.

Bij menschen met een normale chloorstofwisseling vindt men dus een typische chloorverschuiving, indien men achloriden bij bloed voegt. Met het oog op den reeds zoo vaak genoemden regel: er gaat geen ion uit de bloedlichaampjes, zonder dat een ander gelijkwaardig ion ervoor in de plaats komt, kan men dus zeggen, dat een osmotische uitwisseling heeft plaats gevonden. Er zijn Cl-ionen uit de bloedlichaampjes getreden en dus zijn andere ionen in hun plaats gekomen. Denkelijk was de partiaaldruk van het SO_4 in het serum zoo groot, dat de SO_4-ionen het serum wilden verlaten en hierdoor de Cl-vermeerdering van het serum veroorzaakten.

Het volgt vanzelf, dat, willen deze verschuivingen tot stand komen, een zeer bepaalde permeabiliteit van de bloedlichaampjes aanwezig moet zijn. Het chloor- en het sulfaat-ion moeten met een bepaalde snelheid doortreden, opdat deze verschuiving kan ontstaan. Vindt men steeds dezelfde verschuiving, dan moet de permeabiliteit steeds dezelfde zijn.

De voorwaarden voor het doortreden der verschillende ionen of met andere woorden, de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes, vindt men dus onder de meest verschillende

ziekelijke toestanden dezelfde, indien slechts de chloorstofwisseling normaal is. Gelijk reeds vroeger gezegd, mag men de roode bloedlichaampjes juist beschouwen als de cellen van het menschelijk lichaam, waaraan de osmotische processen het duidelijkst te bestudeeren zijn. Wanneer nu bij verschillende patienten, ondanks de vele schadelijke stoffen, welke in het organisme geproduceerd worden, de permeabiliteit der bloedcellen normaal is, dan mag men hierin wellicht een aanwijzing zien, dat de permeabiliteit der cellen in het algemeen intact is gebleven.

Omgekeerd is reeds vroeger opgemerkt, hoe bij de stofwisseling der anorganische bestanddeelen osmotische processen een groote rol zullen spelen. Wanneer dus de permeabiliteit der cellen zoo is als normaliter het geval is, kan men verwachten, dat de chloorstofwisseling normaal verloopt.

Zoo vindt het feit, dat de chloorstofwisseling in zoo uiteenloopende gevallen toch normaal is, een verklaring in het feit, dat de voorwaarden voor het doorgaan der ionen in deze gevallen dezelfde blijven.

Dit is het voornaamste, wat uit de proeven blijkt.

Daarnaast kan men in het medegedeelde resultaat een waarschuwing te meer zien, om toch voorzichtig te zijn met het toepassen van de uitkomst van dierproeven op de menschelijke physiologie en pathologie.

De regels, volgens welke de uitwisseling van ionen bij hond, paard en koe plaats vinden, wijken blijkbaar

verre af van de regels, volgens welke deze osmotische verschuivingen bij den mensch verloopen.

Er zij hier erop gewezen, dat de theorie van Hijmans van den Bergh steunt op proeven van Magnus, welke ten doel hadden na te gaan, wat het effect is van intraveneuze injecties van achloriden bij dieren. Het verminderen van het chloor van het serum onder deze omstandigheden wordt algemeen langs osmotischen weg verklaard.

Het is de vraag of men, waar de osmotische processen bij mensch en dier zoo verschillend verloopen, het resultaat der genoemde proeven direct op de menschelijke pathologie mag toepassen.

HOOFDSTUK IX.

Chloorverschuiving onder invloed van achloriden in het bloed van patienten met chloorretentie.

Kort geresumeerd is in het vorige hoofdstuk het volgende gebleken:

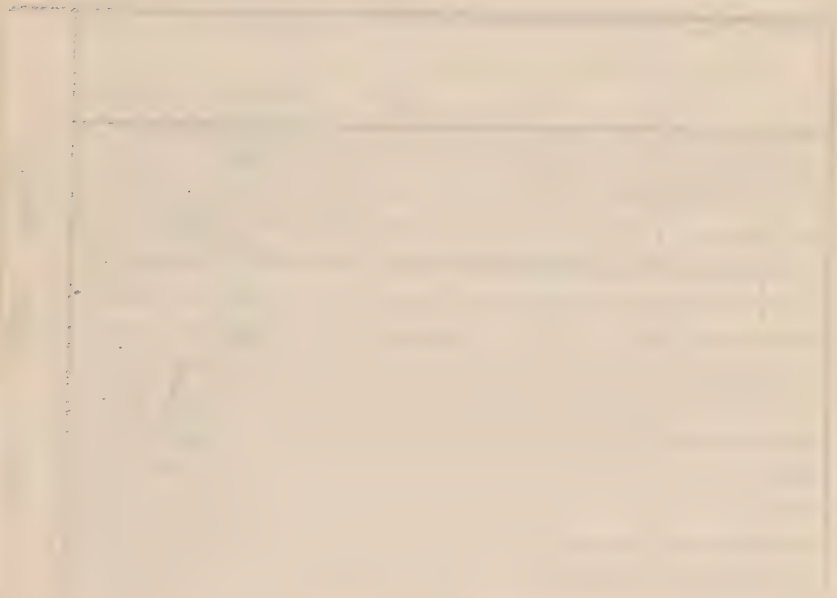
Bij den mensch verloopen de osmotische processen anders dan bij de onderzochte dieren. Ook voor den mensch zijn echter normaliter vaste regels aan te geven.

Men moet zich voorstellen, dat volgens deze vaste regels de afgifte en opname van anorganische stoffen, speciaal van het chloor, geregeld worden. Zoolang deze regels gelden, kan, gelijk men gewoonlijk ziet, al het met het voedsel opgenomen chloor, in de urine verschijnen.

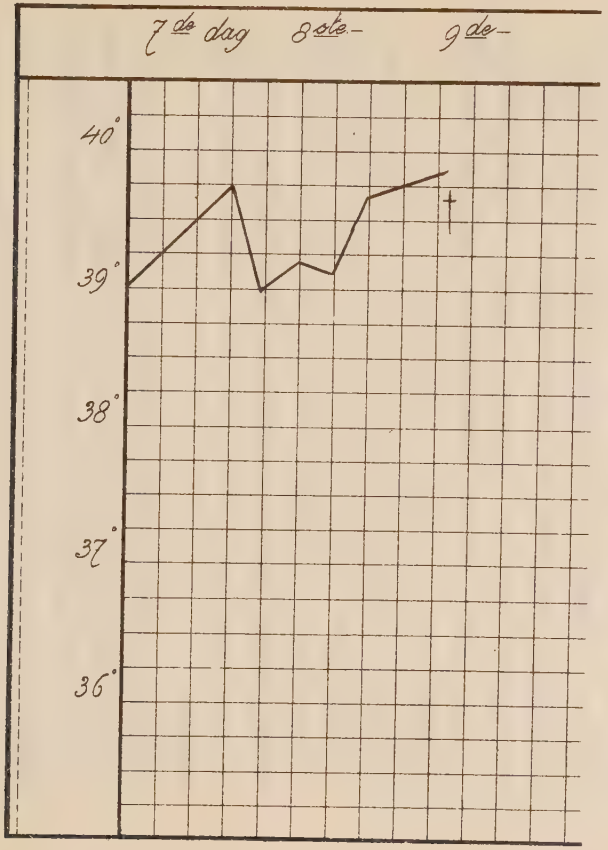
Vindt men, dat bij een bepaald individu, bijna al het chloor, dat het voedsel bevat, in het lichaam teruggehouden wordt en is er reden om aan te nemen, dat een gestoorde chloorstofwisseling der weefsels hiervan de oorzaak is, dan zou het mogelijk kunnen zijn, dat de voorwaarden voor de uitwisseling der anorganische verbindingen veranderd zijn.

Daarom werd ook voor het bloed van verschillende patienten met chloorretentie bepaald, welke chloorverschuivingen onder invloed van het toevoegen van Na_2SO_4-oplossing of Na_2SO_4 in substantie optraden.

Gelijk in Hoofdstuk VIII beschreven, zijn deze chloor-



I. L ♂. Pneum. Crupp.



verschuivingen bij patienten met de meest uiteenloopende ziekten, doch met een normale chloorstofwisseling constant. Het zal blijken, dat ook bij patienten met chloorretentie constante chloorverschuivingen optreden, doch omgekeerd aan die, welke bij menschen met een normale chloorstofwisseling opgemerkt werden.

Bij de verschillende gevallen zal dan tevens gelegenheid zijn in te gaan op de verhouding van temperatuur, water- en chlooruitscheiding.

I. L. ♂. *Pneumonia Crupposa*, 67 j. Infiltratie van de geheele rechterlong.

Pat. wordt ingebracht op den 7den ziektedag. De pols wordt op het eind van den 8sten dag slechter.

Exitus op den 9den dag.

De urine, ± 600 c.M³, bevatte slechts sporen chloor.

1°. 4 c.c.M. serum komen overeen met *4.08* c.c. $AgNO_3$.
56½ % serum en 43½ % bloedlich.

2°. Van 8 c.c.M. bloed werd ½ c.M³ serum weggenomen en vervangen door ½ c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing.
4 c.c.M. serum komen overeen met *3.64* c.c. $AgNO_3$.

Bespreking.

8 c.M³ bloed bevatten $\frac{565}{1000} \times 8 = 4.52$ c.M³ serum.

Na het vervangen van ½ c.M³ serum door een chloorvrije oplossing zou, indien geen chloorverschuiving optrad, 4 c.M³ serum overeenkomen met

$$\frac{4.52 - 0.5}{4.52} \times 4.08 = 3.64 \text{ c.c. } AgNO_3.$$

Gevonden wordt 3.65 c.c. $AgNO_3$, dus bij dezen pneumonicus met chloorretentie vindt men de normale chloorverschuiving niet.

II. N. ♂ *Pneumonia Crupposa*, 24 j. Infiltratie van de linker onderkwab.

Pat. wordt ingebracht op den 3^{den} ziektedag.

Sputa rufa. Urobilinurie. Herpes labialis.

Gedurende de geheele koortsperiode werd rijkelijk urine uitgescheiden (± 2 liter daags), welke echter slechts sporen chloor bevat.

Ongeveer tegelijk met de crisis begint de chloor-uitscheiding snel te stijgen. De hoeveelheid urine wordt echter niet grooter, doch daalt eerder een weinig.

Het onderzoek van het bloed op chloorverschuiving gaf het volgende resultaat.

1°. 4 c.M^3 serum kwamen overeen met *4.04* c.M^3 $AgNO_3$.
54 % serum en 46 % bloedlichaampjes.

2°. Van 10 c.c.M. bloed werd 0.6 c.M^3 serum weggenomen en vervangen door 0.6 c.M^3 isotonische Na_2SO_4-oplossing.
4 c.M^3 serum komen overeen met *3.62* c.M^3 $AgNO_3$.

3°. Bij 10 c.M^3 bloed worden 25 mgr. Na_2SO_4 gevoegd.
4 c.M^3 serum komen overeen met *3.90* c.M^3 $AgNO_3$.

Bespreking.

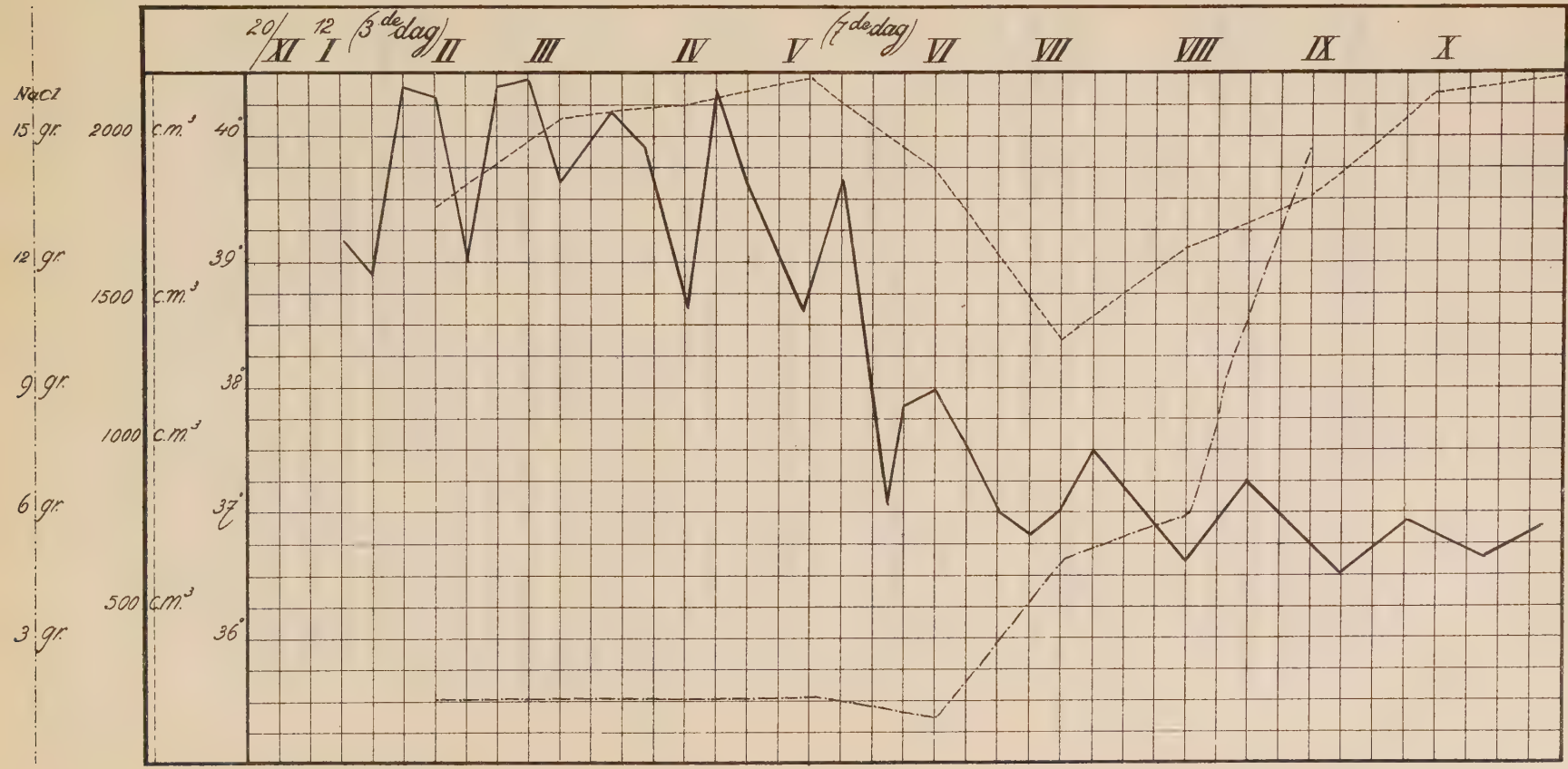
10 c.M^3 bloed bevatten 5.4 c.M^3 serum. Na het vervangen van 0.6 c.M^3 serum door 0.6 c.M^3 chloorvrije oplossing zou, indien geen chloorverschuiving optrad, 4 c.M^3 serum overeenkomen met

$$\frac{5.4 - 0.6}{54} \times 4.04 = 3.60\ c.M^3\ AgNO_3.$$

Er wordt gevonden 3.62 c.M^3. Bij dezen pneumonicus met sterke chloorretentie vindt men de normale chloorverschuiving niet.

Uit analyse 1 en analyse 3 blijkt, dat hier, door toevoegen van Na_2SO_4 aan het bloed, chloor uit het

II. N ♂. Pneumonia Crupposa. Crisis op den 5den dag. NaCl-uitscheiding stijgt sterk vanaf den 6den dag. Water-uitscheiding na de crisis *niet* vermeerderd. *Geen* verband tusschen water- en NaCl-retentie.



——— Temperatuur.

- - - - - - - - Hoeveelheid urine per 24 uur uitgescheiden.

——·——·—— Hoeveelheid NaCl per 24 uur uitgescheiden.

serum gaat, terwijl bij menschen met een normale chloorstofwisseling juist het omgekeerde gebeurt.

Ten opzichte van de water- en chlooruitscheiding is dit geval belangrijk.

Gedurende de koorts en na de crisis is de wateruitscheiding rijkelijk, echter is deze uitscheiding na de crisis niet grooter dan tijdens de koorts. Van een postkritische wateruitscheiding is dus niets te bemerken.

De NaCl-uitscheiding stijgt pas sterk 3 dagen na de crisis.

In dit geval is zeker *geen* samenhang tusschen water- en chloorretentie.

III. F. ♂. Pneumonia Crupposa, 32 j.

Infiltratie van de rechter onderkwab. Geen herpes. Duidelijke sputa rufa en urobilinurie.

Urine bevat slechts sporen NaCl.

Het onderzoek van het bloed op chloorverschuiving gaf het volgende resultaat.

1°. 4 c.c.M. serum komen overeen met *4.78* c.M³ $AgNO_3$.
54½ % serum en 45½ % bloedlichaampjes.

2°. Van 10 c.c.M. bloed wordt 0.6 c.M³ serum weggenomen en vervangen door 0.6 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing.
4 c.M³ serum komen overeen met *4.29* c.M³ $AgNO_3$.

3°. Bij 10 c.M³ bloed worden 25 mgr. Na_2SO_4 gevoegd.
4 c.M³ serum komen overeen met *4.57* c.M³ $AgNO_3$.

Bespreking.

10 c.M³ bloed bevatten 5.45 c.M³ serum. Na het vervangen van 0.6 c.M³ serum door 0.6 c.M³ chloor-

vrije oplossing zou, indien geen chloorverschuiving optrad, 4 c.M³ serum overeenkomen met:

$$\frac{5{\cdot}45 - 0.6}{5{\cdot}45} \times 4.78 = \textit{4.26}\ \text{c.M}^3\ AgNO_3.$$

Er wordt gevonden *4.29* c.M³ $AgNO_3$. Bij dezen pneumonicus met sterke chloorretentie vindt men dus de normale chloorverschuiving niet.

Uit analyse 1 en 3 blijkt, dat door toevoegen van Na_2SO_4 aan het bloed, chloor uit het serum naar de bloedlichaampjes gaat; bij menschen met een normale chloorstofwisseling gebeurt juist het omgekeerde.

Een samenhang tusschen water- en chlooruitscheiding is bij dezen man niet te constateeren.

Tijdens de koorts is de wateruitscheiding niet al te zeer afgenomen. Het quantum urine stijgt iets na de crisis, doch van een sterke postkritische uitscheiding kan men niet spreken.

De chlooruitscheiding stijgt een weinig na de crisis. De eigenlijke uitscheiding begint pas 3 dagen na het verdwijnen van de hooge temperaturen.

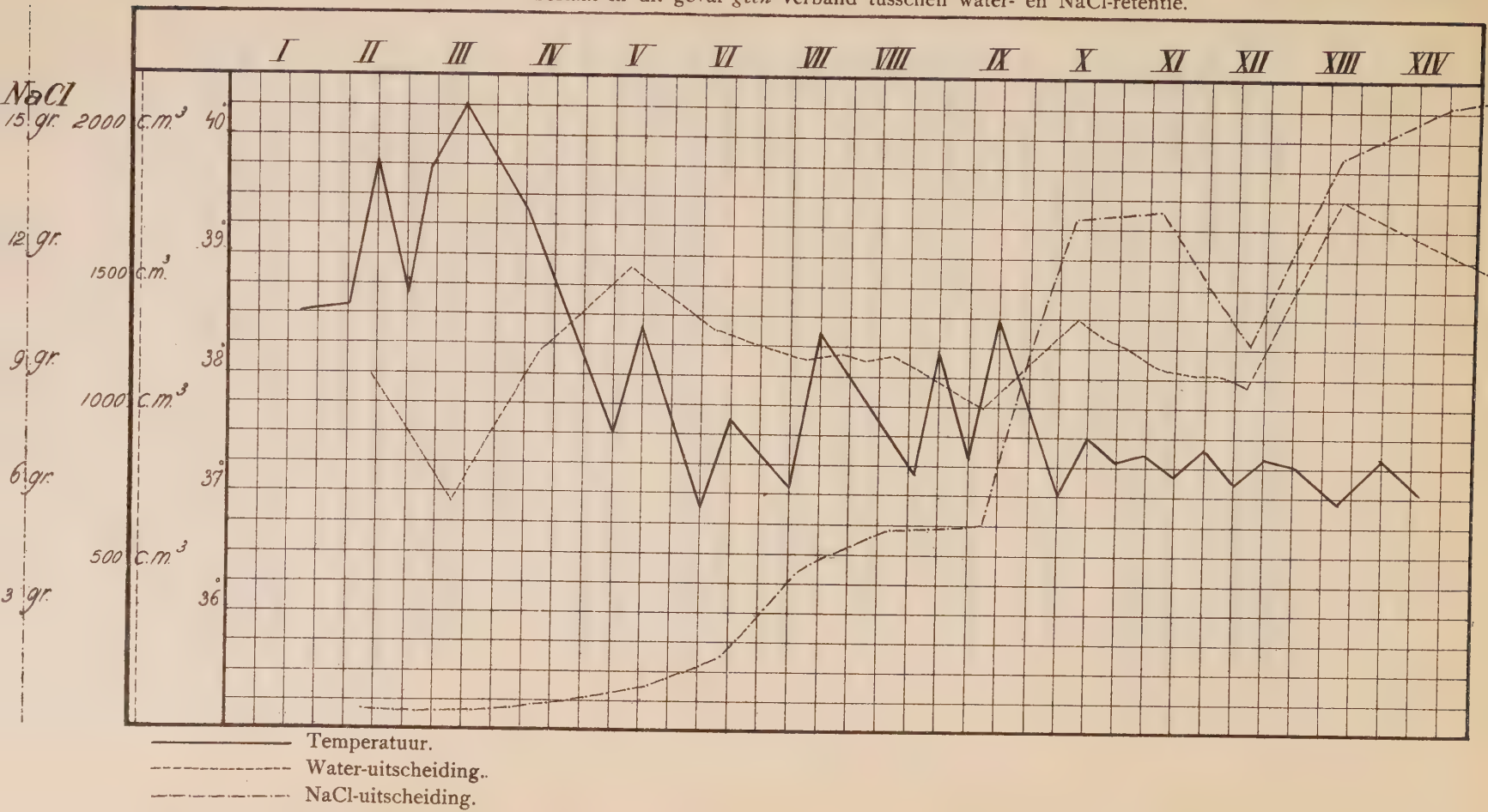
IV. R. ♂ Pneumonia Crupposa, 45 j.

Infiltratie van de rechter bovenkwab. Pat., die een zeer sterke kyphoscoliose heeft, wordt in vrij bedenkelijken toestand ingebracht. In zooverre de pulmonen niet geinfiltreerd zijn, bestaat er een uitgebreide bronchitis.

Den 4^{den} dag is er een crisis, doch 2 dagen later beginnen de temperaturen weer te stijgen. De temperaturen worden intermitteerend, nu en dan een koude rilling. Pat. lijdt blijkbaar aan pneumococcen-sepsis. Exitus op den 11^{den} dag na de oorspronkelijke crisis.

III. F ♂. Pneum. Crupposa.

Crisis op den 5den dag. NaCl-uitscheiding begint te stijgen op den 7den dag. De sterke stijging komt pas op den 10den dag. De water-uitscheiding is voor en na de crisis dezelfde. Derhalve bestaat in dit geval *geen* verband tusschen water- en NaCl-retentie.



Bij de sectie werd alleen het infiltraat in de rechter bovenkwab gevonden, dat reeds in het stadium van de resolutie verkeerde.

De eerste 2 dagen bevatte de urine slechts sporen chloor. Het onderzoek van het bloed op chloorverschuiving had het volgende resultaat:

1°. 4 c.M³ serum komen overeen met *4.87* c.M³ $AgNO_3$.
55 % serum en 45 % bloedlichaampjes.

2°. Van 10 c.c. bloed werd 0.6 c.M³ serum weggenomen en vervangen door 0.6 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing.
4 c.M³ serum komen overeen met *4.34* c.M³ $AgNO_3$.

3°. Bij 10 c.M³ bloed worden 25 mgr. Na_2SO_4 gevoegd.
4 c.M³ serum komen overeen met *4.59* c.M³ $AgNO_3$.

Het resultaat is dus weer hetzelfde als bij den vorigen pneumonicus.

Vervangen van 0.6 c.M³ serum door chloorvrije oplossing, veroorzaakt niet de gewone chloorverschuiving van bloedlichaampjes naar serum.

Immers 10 c.M³ bloed bevatten 5.5 c.M³ serum. Indien geen chloorverschuiving optrad, zou de concentratie van het serum worden:

$$\frac{5.5 - 0.6}{5.5} \times 4.87 = 4.34 \text{ c.M}^3.$$

Deze waarde is boven sub 2 inderdaad gevonden.

Ook bij het toevoegen van Na_2SO_4 gaat het chloor uit het serum naar de bloedlichaampjes. Bij menschen met een normale chlooruitscheiding gebeurt juist het omgekeerde.

Betreffende het verband tusschen water- en chlooruitscheiding blijkt het volgende.

Tijdens de oorspronkelijke pneumonie is de NaCl-

uitscheiding minimaal en de wateruitscheiding laag (800 c.M³).

Tegelijk met de crisis komt een duidelijke chlooruitscheiding, terwijl de wateruitscheiding reeds een dag vroeger gestegen was. De wateruitscheiding bereikt echter niet eens 1500 c.M³ urine, d.w.z. de hoeveelheid van den normalen mensch.

Met het stijgen van de koorts dalen zoowel water- als chlooruitscheiding. Tijdens het septische proces is het urinequantum weer even klein als tijdens de pneumonie. *De waterretentie is dus ongeveer even groot als dit tijdens de pneumonie het geval was.* De NaCl-uitscheiding varieert echter om de 4½—6 gr. daags, dat is dus ongeveer de hoeveelheid NaCl, welke het vloeibare dieet van een dergelijken patient bevat.

Met andere woorden:

De wateruitscheiding is tijdens pneumonie en sepsis dezelfde. Tijdens de pneumonie is echter sterke chloorretentie, tijdens het septische proces niet.

V. S. ♂. Pneumonia Crupposa, 16 j.

Infiltratie van de rechter onderkwab.

Een genuïne pneumonie met een typisch beloop.

Tijdens de koorts was de urine ongeveer chloorvrij.

Het onderzoek van het bloed op chloorverschuiving door toevoeging van achloriden had het volgende resultaat:

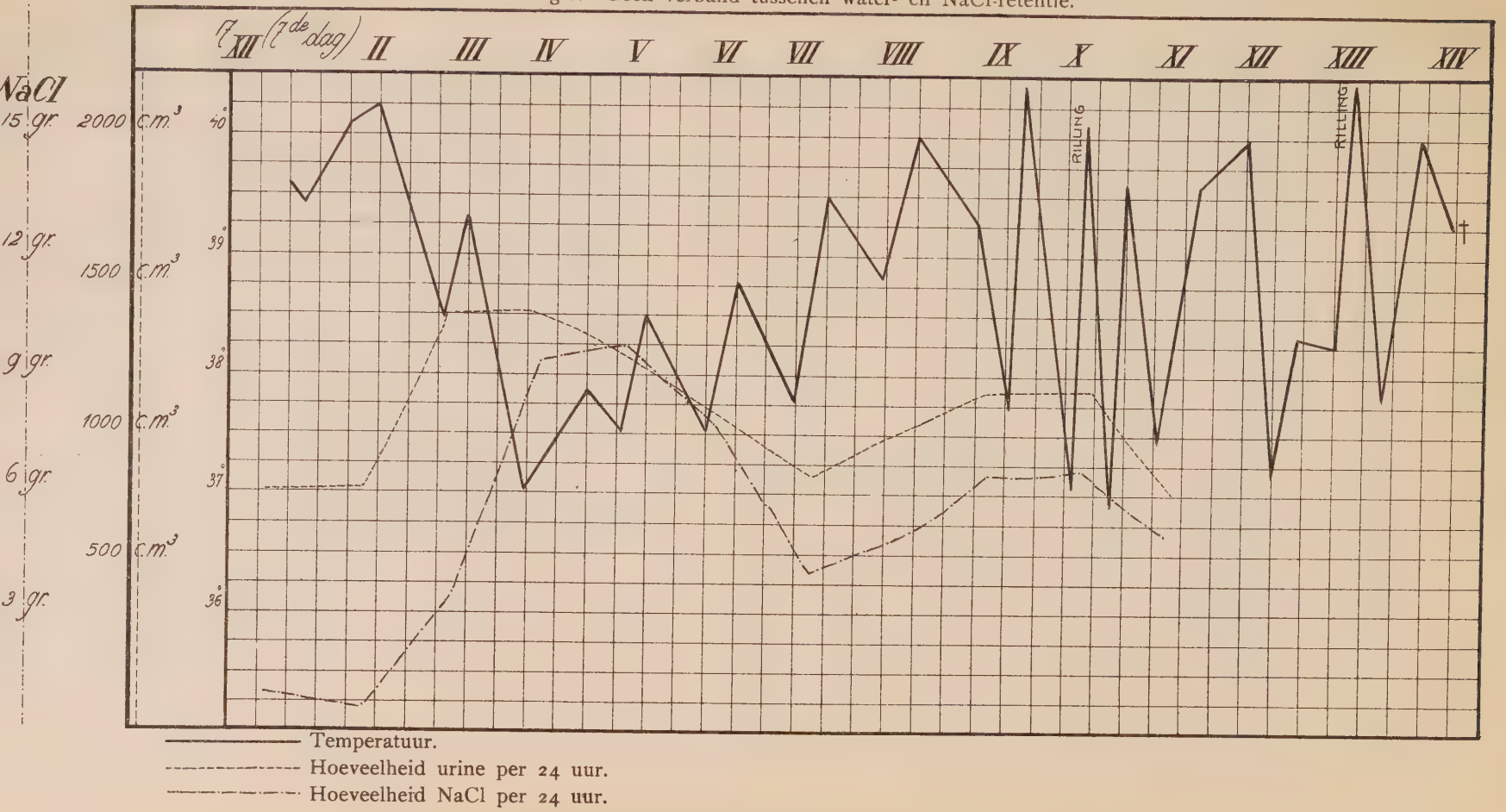
1°. 3.75 c.M³ serum komen overeen met *4.29* c.M³ $AgNO_3$ (per 4 c.c. serum = 4.57 c.c. $AgNO_3$).

2°. Bij 10 c.M³ bloed wordt 25 mgr. Na_2SO_4 gevoegd.

3.75 c.M³ serum komen overeen met *4.12* c.M³ $AgNO_3$ (4 c.c. serum = 4.40 c.c. $AgNO_3$).

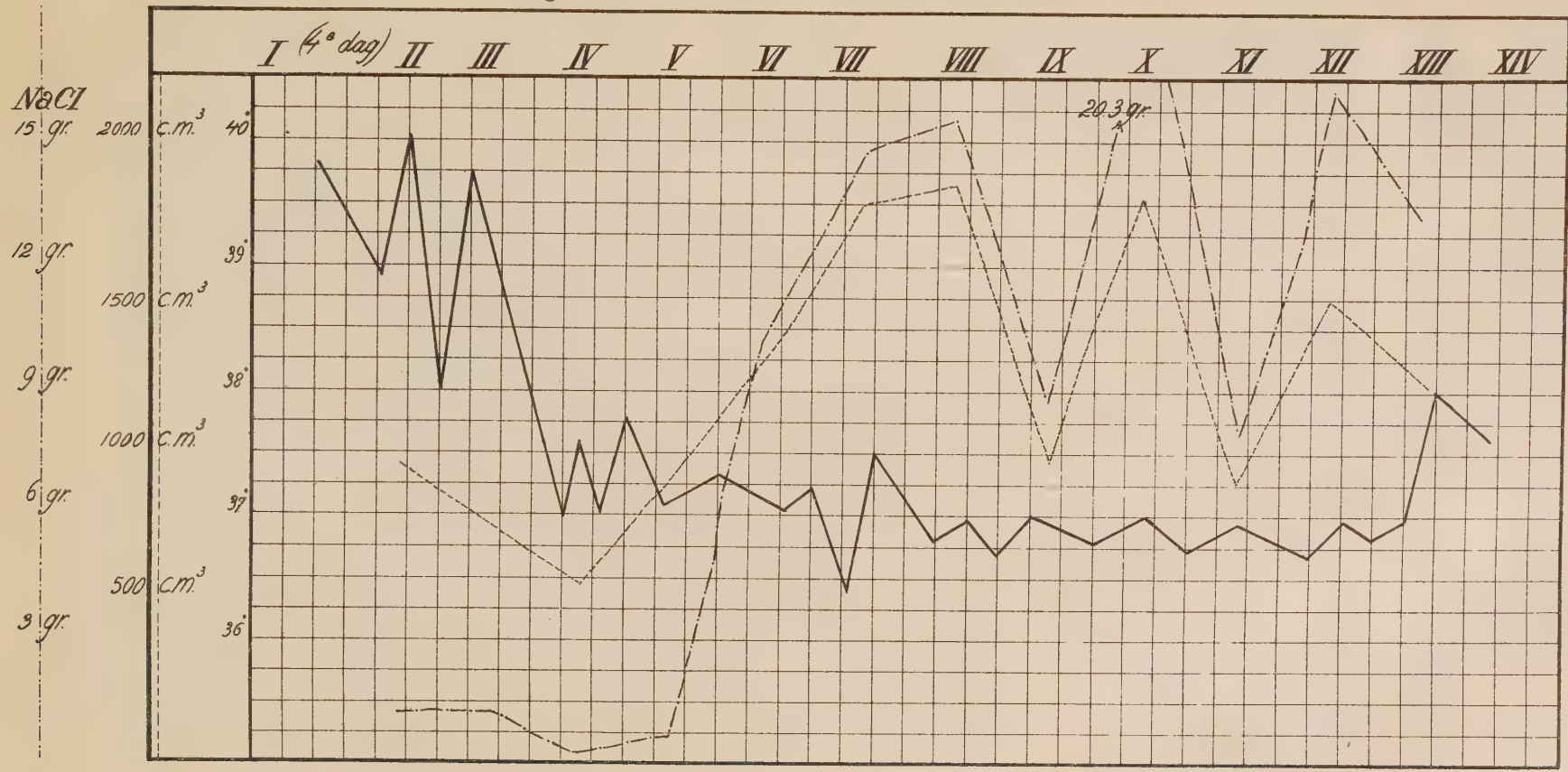
IV. R ♂. Pneum. Crupposa.

Ziekte-verloop: Pneumonie van den rechter bovenkwab. Crisis op den 7den dag. Geen bijzonderheden. Geen pneumococcen-sepsis. De NaCl-hoeveelheid van de urine daalt weer, doch blijft thans relatief hoog, veel hooger dan tijdens de pneumonie. Water-uitscheiding blijft steeds op dezelfde hoogte. Geen verband tusschen water- en NaCl-retentie.



V. S ♂. Pneum. Crupp.

sterke NaCl-uitscheiding. In de volgende dagen loopen water- en NaCl-uitscheiding geheel parallel. Het schijnt alsof in dit geval een verband tusschen water- en NaCl-retentie mag aangenomen worden.



Ook hier onder invloed van het toevoegen van achloriden een beweging van het chloor van het serum naar de bloedlichaampjes, dus in tegenovergestelde richting als bij de menschen met een normale chloorstofwisseling.

Dit geval behoort blijkbaar tot die gevallen, welke volgens LEYDEN de hypothese van CARL SCHMIDT bevestigen.

Terwijl tijdens de koorts zoowel quantum urine als quantum NaCl zeer laag zijn, beginnen één dag na de crisis NaCl- en wateruitscheiding tegelijk en loopen ook verder parallel.

VI. S. ♀. Pneumonia Crupposa.

Infiltratie van de beide onderkwabben.

Tijdens de koorts was de urine ongeveer chloorvrij.

Het onderzoek van het bloed op chloorverschuiving verliep als volgt:

1°. 4 c.c. serum komen overeen met *4.53* c.c. $AgNO_3$.

2°. Bij 10 c.M³ bloed worden 25 mgr. Na_2SO_4 gevoegd.
4 c.c. serum komen overeen met *4.39* c.c. $AgNO_3$.

Door toevoegen van sulfaten bij het bloed, gaat chloor uit het serum *in* de bloedlichaampjes, terwijl bij den normalen mensch het chloor onder deze omstandigheden in omgekeerde richting gaat.

Ten opzichte van het verband tusschen water- en NaCl-retentie is dit geval bijzonder belangrijk.

Deze patiente had nl. na de crisis geen eetlust en bleef dus ongeveer op hetzelfde dieet tijdens en na de pneumonie.

Als gevolg daarvan ziet men dan ook gedurende de

geheele observatie zeer kleine urinehoeveelheden: d.w.z. de wateruitscheiding is tijdens de koorts en na de crisis dezelfde gebleven.

De NaCl-uitscheiding is echter geheel veranderd. Wel blijft de absolute NaCl-hoeveelheid na de crisis uitgescheiden klein, doch dit komt, omdat slechts zoo weinig NaCl opgenomen wordt. Nu wordt echter al het toegevoerde NaCl uitgescheiden, gelijk blijkt uit de NaCl-concentratie van de urine: na de crisis is de NaCl-concentratie van de urine veel hooger dan voor de crisis.

Bij gelijkblijvend dieet en gelijkblijvende wateruitscheiding komt ook hier een duidelijk onderscheid in de NaCl-uitscheiding.

Hier is dus zeker geen verband tusschen water- en chloorretentie.

VII. Jac. H. ♂. Typhoïd. Hooge continua. Sterke chloorretentie.

De chlooruitscheiding verliep als volgt:

31/X '12. Gedronken 2970 gram melk bevattende *6.94 gr.* NaCl. Urine bevat per 10 c.c. 11.16 mgr. NaCl. Tot. hoev. 1500 c.c. urine. Chlooruitscheiding 1500 × 11.16 = *1.67 gr.* NaCl.

1/XI '12. Gedronken 2970 c.M³ melk bevattende *6.94 gr.* NaCl. Urine bevat per 10 c.c. 12 mgr. NaCl. Tot. hoev. 1850 c.M³. Chlooruitscheiding 1480 × 120 = *1.78 gr.* NaCl.

2/XI '12. Gedronken 2970 c.M³ melk bevattende *6.94 gr.* NaCl. Urine bevat per 10 c.c. 16 mgr. NaCl. Tot. hoev. 1850 c.M³. Chlooruitscheiding 1850 × 16 = *2.96 gr.* NaCl.

Op 2/XI 12 venesectie. Het bloed werd onderzocht op chloorverschuiving onder invloed van het toevoegen van Na_2SO_4.

1°. 4½ c.M³ serum komen overeen met *4.7* c.M³ $AgNO_3$-oplossing. 45 % bloedlich. en 55 % serum.

2°. Van 10 c.M³ bloed wordt 0.6 c.M³ serum vervangen door 0.6 c.M³ isoton. Na_2SO_4-oplossing.

4½ c.M³ komen overeen met *4.24* c.M³ $AgNO_3$.

Bespreking.

10 c.M³ bloed bevatten 5.4 c.M³ serum.

Indien door het vervangen van 0.6 c.M³ bloed door 0.6 c.M³ Na_2SO_4-oplossing geen chloorverschuiving zou optreden, zouden 4½ c.M³ serum overeenkomen met:

$$\frac{5.5 - 0.6}{5.5} \times 4.7 = 4.20 \text{ c.M}^3 \text{ AgNO}_3.$$

Er wordt gevonden 4.24 c.M³.

Terwijl bij menschen met een normale chloorstofwisseling onder deze omstandigheden chloor uit de bloedlichaampjes treedt, geschiedt dit bij dezen patient met chloorretentie niet.

Dit geval is dubbel belangrijk, omdat er een contrôle is.

Het geval No. X van Blz. 178 is n.l. een broer van dezen patient. Zij zijn ter gelijkertijd ziek geworden, op denzelfden dag ingebracht, met dezelfde hooge temperaturen. Alleen had Jan H. geen chloorretentie, Jac. H. wel. Hun bloed reageert echter ten opzichte van de chloorverschuivingen precies omgekeerd, een sterk argument voor het verband, dat bestaat tusschen chloorstofwisseling en deze chloorverschuivingen onder invloed van Na_2SO_4.

Tabel No. 13, *aangevende de chloorverschuiving, welke in het bloed van patienten met chloorretentie door toevoeging van Na_2SO_4 veroorzaakt wordt.*

	Van 10 c.c. bloed wordt 0.6 c.c. serum vervangen door 0.6 c.c. 3.7 % Na_2SO_4. Cl-gehalte van 4 c.c. serum is :	Trad geen chloorverschuiving op, dan zou het Cl-gehalte van 4 c.c. serum gelijk worden aan :	Cl-gehalte van 4 c.c. serum is :	Nadat 25 mgr. Na_2SO_4 bij 10 c.c. bloed gevoegd zijn, is het chloorgehalte van 4 c.M³ serum :
Pneumonie .	3.65 c.c. $AgNO_3$	3.64 c.c. $AgNO_3$	—	—
„	3.62 „ „	3.60 „ „	4.04 c.c. $AgNO_3$	3.90 c.c. $AgNO_3$
„	4.29 „ „	4.26 „ „	4.78 „ „	4.57 „ „
„	4.34 „ „	4.34 „ „	4.87 „ „	4.59 „ „
„	—	—	4.57 „ „	4.40 „ „
„	—	—	4.53 „ „	4.39 „ „
Typhoïd . .	3.77 „ „	3.73 „ „	—	—

Alle gevallen hebben een sterke chloorretentie.

Kort samengevat is dus het resultaat dezer proeven als volgt:

Men vindt, dat, indien men met het bloed van pneumonici dezelfde proeven doet als met het bloed van normale menschen, dat dan andere verschijnselen optreden ten aanzien van de ionenuitwisseling.

Wanneer men van 15 c.c.M. bloed van een pneumonicus 1 c.M³ serum vervangt door 1 c.M³ isotonische Na_2SO_4-oplossing, dan komt in tegenstelling met het normale bloed, het chloorgehalte van het serum overeen met het chloorgehalte, dat uitsluitend door de verdunning zou ontstaan.

Hiermede is in overeenstemming, dat, wanneer men

bij het bloed van een pneumonicus een zekere hoeveelheid Na_2SO_4 in substantie voegt, dat dan niet zooals normaal het geval is, chloor uit de bloedlichaampjes in het serum treedt: juist het omgekeerde vindt plaats.

Het was nu nog de vraag of men dit verschil als primair of als secundair moest opvatten. Men kon aannemen, dat deze veranderde chloorverschuiving werkelijk aantoonde, dat de roode bloedlichaampjes in het bijzonder en de lichaamscellen in het algemeen tijdens de chloorretentie een veranderde permeabiliteit bezaten. Dan zou dit een van de oorzaken kunnen zijn, dat de chloriden in de weefsels zouden gaan.

Het zou ook mogelijk zijn te denken, dat deze abnormale chloorverschuiving slechts secundair is. Immers gewoonlijk is bij de gevallen van chloorretentie het chloorgehalte van het bloedserum abnorm laag. Men zou kunnen denken, dat bij een lagen partiaaldruk van het chloor verschillende osmotische processen anders verliepen dan bij een hoogen partiaaldruk.

Ook om in deze vraag te beslissen kan men de beide typhoïden vergelijken.

De typhoïd zonder chloorretentie had in 4 c.M^3 serum zooveel chloor als overeenkwam met *4.24* c.M^3 $AgNO_3$. De typhoïd met chloorretentie had in 4 c.M^3 serum zooveel chloor als overeenkwam met

$$\frac{4{\cdot}7}{4{\cdot}5} \times 4 = 4.18 \text{ c.M}^3 \text{ AgNO}_3,$$

een verschil in chloorgehalte van 0.06 c.M^3, aangezien met dezelfde oplossingen getitreerd werd. Toch was een uitgesproken verschil in de permeabiliteit der roode bloedcellen aanwezig.

Algemeene Conclusies.

Het blijkt dus, dat bij pneumonie- en typhoïd-patienten met chloorretentie, andere osmotische verhoudingen bestaan dan bij normale menschen en koortspatienten zonder chloorretentie. Met andere woorden, de permeabiliteit der cellen is veranderd.

Het is niet de bedoeling, dat de hier vermelde eigenaardigheden van het *bloed* bij ziekten, welke met een chloorretentie gepaard gaan, de eenige oorzaak van dit verschijnsel zouden zijn.

Het is zelfs zeker, dat in de bloedlichaampjes zelf, geen NaCl opgehoopt wordt. Immers de NaCl-hoeveelheid, welke het bloed in zijn geheel bevat, is ook tijdens de pneumonie verlaagd. Dit is het gevolg van het feit, dat het chloor in de weefsels terug gehouden wordt en dus niet naar het bloed kan afvloeien. Opdat het chloor gemakkelijk uit de weefsels in het bloed kan overgaan, is het noodig, dat de cellen een bepaalde permeabiliteit hebben. Is deze permeabiliteit veranderd dan zal dit afvloeien van het chloor naar het bloed verhinderd kunnen zijn.

Om een oordeel te krijgen over den aard der permeabiliteit van de weefselcellen, werd de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes nagegaan. Het bleek, dat bij den mensch met een normale chloorstofwisseling chloor *uit* de bloedlichaampjes *in* het serum gaat, indien bij het bloed een zout wordt gevoegd. Bij patienten met chloorretentie beweegt het chloor zich onder dienzelfden invloed in omgekeerde richting.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

De jonge roode bloedlichaampjes, welke na herhaalde venesecties ontstaan, zijn meer resistent tegen hypotonische zoutoplossingen dan normale erythrocyten.

II.

De maternale sinus van de placenta eindigen niet blindzakvormig.

III.

Carcinoom metastasen in de periphere zenuwen hebben steeds de bloedbaan, doch nooit de lymphbaan gevolgd.

IV.

De langdurige Röntgen bestraling met hooge doses, welke als behandeling van sommige inwendige tumoren

wordt toegepast, is, ondanks de verschillende voorzorgen, niet ongevaarlijk.

V.

De Thorium-behandeling der bloedziekten verdient geen aanbeveling.

VI.

Met de antiformine-methode zijn tuberkelbaccillen in het bloed niet aan te toonen. De dierproef alleen kan in deze beslissen.

VII.

Injecties van Magnesiumsulfaat hebben een gunstigen invloed op het verloop van den tetanus.

VIII.

Injecties van bismuth-pasta in chronische fistels, welke niet in een abscesholte voeren, zijn aan te bevelen.

IX.

Arthrodese van het heupgewricht is steeds af te keuren.

X.

Indien voor de diagnose tumor cerebri het vaststellen van den verhoogden hersendruk noodig is, worde niet de lumbaalpunctie, doch de ventrikelpunctie gebruikt.

XI.

Bij placenta praevia totalis verbetert de metreuryse de levenskansen van het voldragen kind slechts weinig.

XII.

De Keratitis scleroticans profunda is een tuberculeus proces.

XIII.

Van de artsen, welke voor den Indischen dienst worden aangewezen, worde de kennis van het Javaansch of het Maleisch geëischt.

Op grond van dit feit zou men zich de volgende voorstelling kunnen maken.

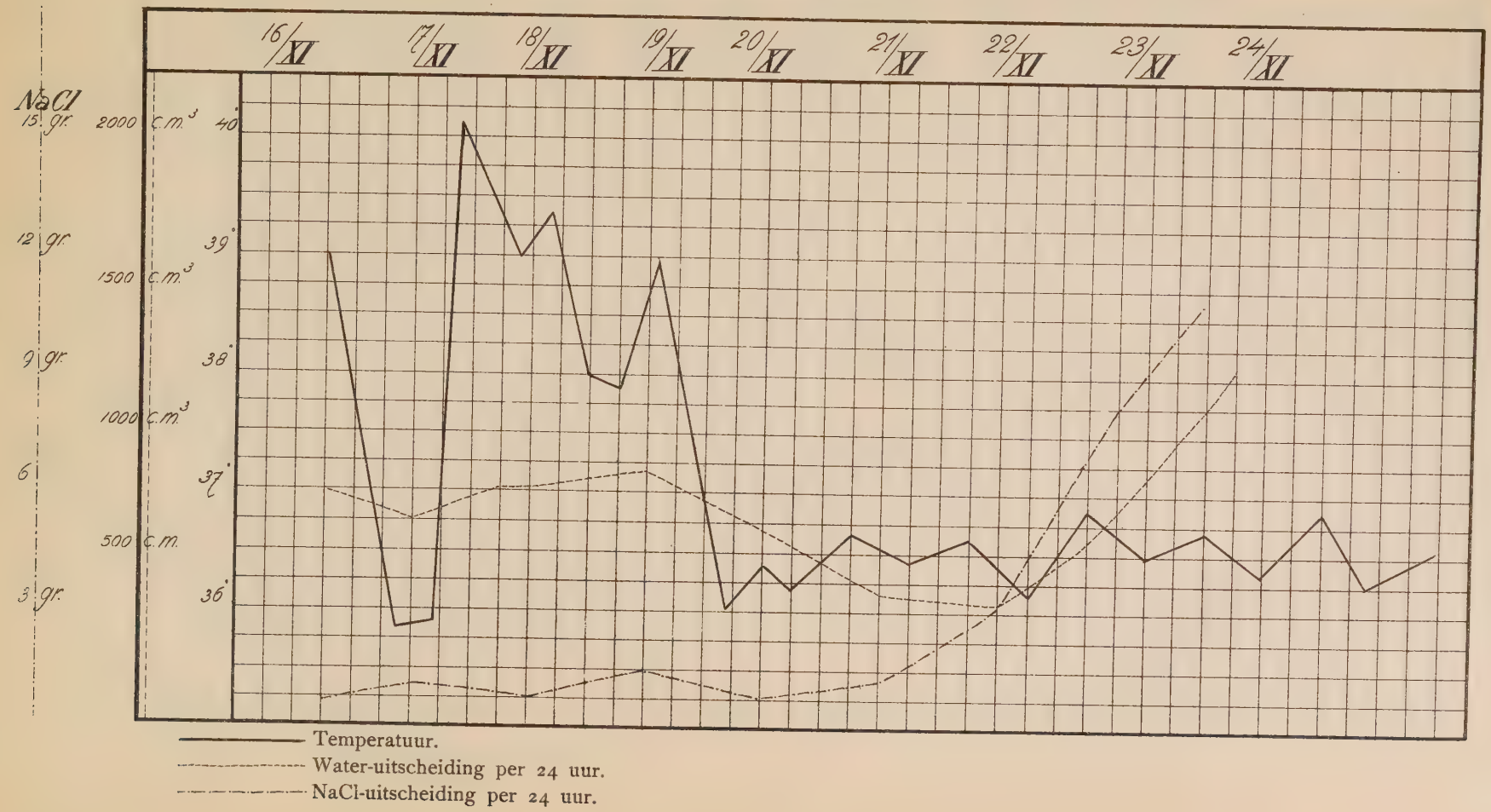
Gelijk men in vitro door toevoeging van zuren de permeabiliteit der cellen kan veranderen, geschiedt dit in vivo [door andere invloeden] bij de pneumonie en enkele andere koortsige ziekten. Door deze infecties wordt het protoplasma der cellen zoodanig veranderd, dat de permeabiliteit voor anorganische bestanddeelen, die normaliter volgens constante wetten geregeld wordt, een wijziging ondergaat. Bij het onderzoek van bloed van pneumonici blijkt, dat in vitro toevoegen van een zout, chloor in de bloedlichaampjes drijft, terwijl normaliter het omgekeerde geschiedt.

Uit het feit, dat bij menschen met de meest uiteenloopende afwijkingen, doch met normale chloorstofwisseling de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes dezelfde is, blijkt wel, dat deze permeabiliteit niet gemakkelijk te veranderen is. Waar nu bij de gevallen van chloorretentie wel een veranderde permeabiliteit gevonden wordt, moet men aannemen, dat bij deze patiënten het ziekteproces een bijzonder schadelijke werking op de permeabiliteit der bloedcellen en denkelijk ook der overige lichaamscellen heeft uitgeoefend. En bij een veranderde permeabiliteit der cellen kan een invloed op de chloorstofwisseling niet uitblijven.

Het constant zijn van de chloorverschui-

ving bij gezonde en zieke menschen met normale chloorstofwisseling, het constant zijn van de chloorverschuiving in omgekeerde richting bij menschen met chloorretentie, wijst op de mogelijkheid, dat een gewijzigde permeabiliteit der cellen behoort tot de oorzaken van de chloorretentie bij koortsige ziekten in het algemeen en bij pneumonie in het bijzonder.

VIII. K ♂. Pneumon. Crupposa. Crisis op 19/XI. Drie dagen na de crisis stijgen water- en NaCl-uitscheiding tegelijk. Hier kan dus een verband bestaan hebben tusschen water- en NaCl-retentie.



AANHANGSEL.

Verband tusschen water- en chloorretentie.

In het voorgaande Hoofdstuk is achtereenvolgens van 5 pneumonieën de water- en NaCl-uitscheiding besproken.

Bij 4 ervan (II, III, IV en VI) bleek ten duidelijkste de onafhanklijkheid van water- en chloorretentie. Vooral geval VI was een zeldzaam voorkomend, doch duidelijk bewijs.

In V scheen wel een verband te zijn tusschen water- en chloorretentie, evenals in de beide gevallen, waarvan de curven hier nog volgen.

Ook al spreken deze 3 gevallen voor LEYDEN'S hypothese, *het feit dat 4 gevallen mede te deelen zijn, waar water- en chlooruitscheiding onafhankelijk van elkaar verloopen, bewijst dat de chloorretentie niet secundair is aan de waterretentie.*